

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ENFERMERÍA, FISIOTERAPIA Y PODOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

Reacciones adversas a medicamentos en neonatología

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Ana Belén Rivas Paterna

Directores

Emilio Vargas Castrillón
Luis Arruza Gómez

Madrid, 2014



Tesis Doctoral

Reacciones Adversas a Medicamentos en Neonatología

Autor:

Ana Belén Rivas Paterna

Directores:

Dr. Vargas Castrillón

Dr. Arruza Gómez

Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología.

Universidad Complutense de Madrid.

A las enfermeras que creen que la sonrisa de un paciente es la mejor recompensa a su trabajo.

A Emilio, sin ti este proyecto no se habría hecho realidad.

El proyecto que aquí se recoge comenzó hace 4 años y durante su transcurso han sido muchas personas las que han contribuido a su elaboración. Por ello, hoy quiero agradecer a todos los que han estado conmigo, y a los que se quedaron por el camino, porque sin vosotros este final no habría sido posible.

Mi eterno agradecimiento al Dr. Vargas y Dr. Arruza por dirigirme esta tesis. Durante estos años han sido una parte importante de mi vida actuando como guía cuando perdía el rumbo y como pilar cuando los contratiempos apuntaban al derrumbe. Sinceramente me siento afortunada porque he podido compartir esta experiencia con dos grandes profesionales y personas, me enorgullece que hayáis creído en mí. Mi gratitud es infinita no solo por la formación, ayuda y tiempo que me habéis brindado estos años sino también por el trato y la calidez humana con que lo habéis hecho.

Este es un buen momento para agradecer a mis padres todo lo que han hecho por mí y su cariño y apoyo incondicional. Pero además quiero agradecerles su participación activa en este proyecto. Papá sin tu fe en mí y tu ayuda en la revisión final habría conseguido acabar esto. Mamá, gracias por cuidarme, si no hubieses estado a mi lado no habría podido dedicarle a esto el tiempo que ha requerido.

Manoli gracias por poner a prueba cada día mis conocimientos de Farmacología y Mariángeles por recordarme que los niños son el mayor tesoro de este mundo. Al resto de mi familia: Cesar, Mariángeles, Manuel, Ana, Manolo, María Isabel...por vuestro apoyo y ánimo. A todos vosotros prometo devolveros el tiempo que os he escatimado estos años.

A David gracias por regalarme tu sonrisa, esa risa contagiosa y esa energía desbordante que hacen que la vida se vea de otro color.

No puedo olvidarme de mi otra familia, la que me adoptó hace 14 años cuando me vine de Jaén y que me han guiado en mi desarrollo profesional, la Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología de la Universidad Complutense de Madrid. Tendría que nombrar a muchos compañeros (alumnos, profesores, biblioteca, PAS...) pero no acabaría nunca. A quién no puedo olvidar es a su Decano, el Doctor Enrique Pacheco, mi mentor y un segundo padre, la persona que me hizo

enamorarme de mi profesión y quien me enseñó que ser enfermero es algo más de lo que la sociedad cree, “SER ENFERMERA SIEMPRE ES ALGO MÁS”. Gracias por enseñarme gran parte de lo que hoy sé y ayudarme a crecer. A mis compañeros del despacho de Farmacología y sobre todo a Alfonso y Jorge, mis hermanos mayores, grandes consejeros y amigos, la palabra gracias se me queda pequeña. A Sergio y Gema, sin vosotros no habría tenido ni un descanso en este tiempo, nunca podré devolveros todo lo que me habéis aportado.

Quiero dar las gracias al Servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos, profesionales y pacientes, esta tesis no tendría sentido sin vosotros. Gracias por todo el tiempo que le habéis dedicado de modo desinteresado y por enseñarme a CUIDAR de quienes más lo necesitan. Cuando os conocí apenas sabía coger un niño en brazos y tras muchas horas rodeada de grandes profesionales siempre dispuestos a enseñar...hoy solo sé que aún me queda mucho por aprender de vosotros.

Al equipo de Farmacología Clínica, a TODOS porque cada uno de vosotros ha aportado algo propio a este proyecto con el fin de mejorarlo. Gracias por vuestro tiempo, vuestro consejo, vuestra profesionalidad y saber hacer. Ha sido un placer trabajar con vosotros.

A l@s chic@s de la Fundación para la Investigación del Hospital Clínico San Carlos por volcarse en mí, facilitarme el día a día y estar siempre dispuestos a ayudarme y escucharme. Sois los mejores, gracias por estar ahí.

A mi mejor amigo, por su apoyo incondicional. Gracias por creer en mí, antes de ti no me hubiese considerado capaz de llevar a cabo algo de esta envergadura. Gracias por ser como eres, enseñarme que todo es posible, levantarme cada vez que he caído, aguantar mis malos ratos y bríndame los mejores momentos. Gracias por TODO pero sobretodo por compartir conmigo cada día de mi vida desde hace ya...ni me acuerdo, gracias por quererme.

Y por último, agradecer a mis amigos su comprensión, en estos años hemos podido vernos poco pero...esos momentos han sido únicos, por fin esto ha acabado.

Índice

	Página
Glosario de Abreviaturas	III
Índice de gráficos	IV
Índice de Tablas	V
Resumen	1
Resumen en Inglés	7
Introducción	17
Farmacovigilancia	18
Métodos de Farmacovigilancia	19
Farmacovigilancia en España	22
Estado actual de la Farmacovigilancia	24
Patogenia de las reacciones adversas	26
Causalidad	28
Epidemiología de las RAM hospitalarias	29
Epidemiología de las reacciones adversas en niños	31
Factores modificadores del efecto de los medicamentos en el neonato	33
Epidemiología de las RAM en neonatología	36
Uso de medicamentos fuera de ficha técnica	37
Desarrollo de fármacos en el niño	40
Justificación	
Objetivos	45
Metodología	47
Diseño	47
Población	47
Definiciones	48
Recogida de la información	49
Procesamiento de datos	66
Equipo de trabajo	83
Aspectos éticos	83

	Página
Resultados	85
Análisis Descriptivo	85
Análisis Inferencial	105
Discusión	115
Uso de Medicamentos	115
Reacciones Adversas a Medicamentos	116
Uso de medicamentos según su autorización de comercialización	120
Factores de riesgo para la aparición de RAM	123
Consumo de recursos originado por las RAM y los FFT	125
Conclusiones	127
Bibliografía	129
Anexo1: Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado	153
Anexo 2: Formulario de Anamnesis Farmacológica	155
Anexo3: Formulario de Medicamentos consumidos durante hospitalización	156
Anexo 4: Formulario de Descripción de Reacción Adversa	158
Anexo5: Algoritmo de Naranjo & Col	159
Anexo 6: Algoritmo de Karch y Lasagna modificado	160
Anexo 7: Diagnósticos por los que los RN ingresan según clasificación internacional de enfermedades (CIE-9)	161
Anexo 8: Número de pacientes clasificados por Grupos Relacionados por el Diagnóstico	163
Anexo 9: Motivos que indujeron a la utilización de fármacos	164
Anexo 10: Principios activos utilizados	166
Anexo 11: Relación de medicamentos prescritos por orden decreciente de uso	169
Anexo 12: Resumen del Uso que se realizó de cada Principio Activo	172
Anexo 13: Motivos que produjeron prescripciones fuera de ficha técnica	175

GLOSARIO DE ABREVIATURAS:

Abreviatura	Significado
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ATC	Clasificación del fármaco según Sistema de Anatómico, Terapéutico, Químico.
CIMA	Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS
CM	Unidad de Cuidados Medios Neonatales
cm	Centímetros
ddv	Días de vida
dd/mm/aaaa	día/mes/año
DU	Dosis única
EA	Evento/s Adverso/s
EMA	Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency)
FFT	Fuera de Ficha técnica
FNF	Fuera de Neofax®
FT	Ficha técnica
g	Gramos
h	Horas
IM	Vía Intramuscular
INH	Vía Inhalatoria
IT	Vía Intratraqueal
IV	Vía Intravenosa
m	Minutos
OMS	Organización Mundial de la Salud.
OR	Odds-Ratio
OFT	Oftálmica
PC	Perfusión continua
RAM	Reacción/es adversa/s a medicamento/s
RN	Recién Nacido/s
RNPT	Recién Nacido/s Pretérmino
RNT	Recién Nacido/s a Término
SEFV	Sistema Español de Farmacovigilancia
SEG	Semanas de Edad Gestacional
TOP	Tópica
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
VO	Vía oral

INDICE DE GRÁFICOS:

	Pág
Gráfico 1: Estructura básica del Sistema Español de Farmacovigilancia	23
Gráfico 2: Relaciones establecidas entre las tablas que componían las bases de datos para asegurar la protección de datos del paciente	68
Gráfico 3: Distribución de recién nacidos según su estancia	85
Gráfico 4: Ingresos distribuidos según días de vida	86
Gráfico 5: Pacientes clasificados según su peso al ingreso	87
Gráfico 6: Pacientes clasificados según sexo, parte de la unidad en que ingresaron, peso al nacimiento y edad gestacional	87
Gráfico 7: Pacientes agrupados según su motivo de ingreso	89
Gráfico 8: Pacientes clasificados según su motivo de alta	89
Gráfico 9: Prescripciones de fármacos realizadas según grupo ATC al que pertenecen	93
Gráfico 10: Reacciones adversas que presentaron los pacientes	95
Gráfico 11: Prescripciones que produjeron reacciones adversas	95
Gráfico 12: Pacientes que presentaron reacciones adversas	95
Gráfico 13: Reacciones adversas según aparato en el que aparecen	96
Gráfico 14: Reacciones adversas según presentación, duración e intensidad	98
Gráfico 15: Reacciones adversas según patogenia	100
Gráfico 16: Reacciones adversas según su mecanismo de producción	100
Gráfico 17: Reacciones adversas distribuidas según su puntuación en el Algoritmo de Naranjo & Col.	103
Gráfico 18: Reacciones adversas según la relación de causalidad existente por el Algoritmo de Naranjo & Col	103
Gráfico 19: Reacciones adversas según la relación de causalidad existente por el Algoritmo de Karch & Lasagna modificado	103
Gráfico 20: Reacciones adversas según su puntuación en el Algoritmo de Karch & Lasagna modificado	103
Gráfico 21: Fármacos según su uso en relación a sus condiciones de autorización	104

ÍNDICE DE TABLAS:

	Pág.
Tabla I: Estrategias y métodos empleados en estudios de Farmacovigilancia	20
Tabla II: Ejemplos de fármacos que tras causar RAM han sido retirados del mercado, restringido su uso o han producido cambios en los sistemas de Farmacovigilancia	24/25
Tabla III: Características generales de las RAM	26
Tabla IV: Principales Grupos Relacionados por el Diagnóstico que pueden identificarse en las Unidades Neonatales	70
Tabla V: Características antropométricas de los pacientes incluidos	86
Tabla VI: Pacientes ingresados por cada diagnóstico según clasificación internacional de enfermedades. 9ª revisión, modificación clínica 8ª edición	88
Tabla VII: Pacientes clasificados por Grupos Relacionados por el Diagnóstico	90
Tabla VIII: Motivos que indujeron a la utilización de fármacos	92
Tabla IX: Prescripciones realizadas de cada principio activo	94
Tabla X: Frecuencia de aparición de las reacciones adversas identificadas	97
Tabla XI: Orden de frecuencia de las reacciones adversas	99
Tabla XII: Reacciones adversas que produjeron secuelas, precisaron tratamiento, reducción de dosis o suspensión del fármaco	102
Tabla XIII: Prescripciones realizadas por paciente y clasificadas según su adecuación a ficha técnica y Neofax®	104
Tabla XIV: Motivos que produjeron prescripciones en condiciones diferentes a las autorizadas	105
Tabla XV: Aparición de reacciones adversas según número de prescripciones realizadas al recién nacido	107
Tabla XVI: Pacientes que presentaron reacciones adversas y fármacos fuera de ficha técnica	107

	Pág.
Tabla XVII: Aparición de reacciones adversas según número de prescripciones fuera de ficha técnica	108
Tabla XVIII: Modelo inicial de regresión logística con al menos una reacción adversa como variable dependiente	108
Tabla XIX: Modelo final de regresión logística con al menos una reacción adversa como variable dependiente	109
Tabla XX: Comparación de la duración de estancia hospitalaria entre aquellos pacientes que presentaron reacción adversa y los que no	109
Tabla XXI: Comparación de la duración de estancia hospitalaria según el número de reacciones adversa que aparecen en el paciente	110
Tabla XXII: Comparación de la duración de la estancia hospitalaria entre aquellos pacientes que presentaron prescripciones fuera de ficha técnica y aquellos que no lo hicieron	110
Tabla XXIII: Comparación de medias de la duración de la estancia según el número de prescripciones fuera de ficha técnica	110
Tabla XXIV: Modelo inicial de regresión lineal múltiple con variable dependiente la duración de la estancia hospitalaria	111
Tabla XXV: Modelo final de regresión lineal múltiple con variable dependiente la duración de la estancia hospitalaria para valorar la posible influencia de las RAM sobre ella.	111
Tabla XXVI: Modelo final de regresión lineal múltiple con variable dependiente la duración de la estancia hospitalaria para valorar la posible influencia de las prescripciones fuera de ficha técnica sobre ella.	112
Tabla XXVII: Modelo final de regresión lineal múltiple con duración de la estancia hospitalaria como variable dependiente para valorar la validez del análisis	113
Tabla XXVIII: Reacciones Adversas en los recién nacidos ingresados en UCIN	117

RESUMEN

Palabras Clave: Reacciones Adversas a Medicamentos, Utilización de Medicamentos Fuera de Ficha Técnica, Neonatología y Farmacovigilancia.

Introducción:

El término neonato o recién nacido comprende los niños desde su nacimiento hasta el mes de vida. Esta etapa de la vida cobra especial interés en relación con la farmacovigilancia puesto que en ella se producen importantes modificaciones cinéticas y dinámica, además, las características especiales de este tipo de paciente requerirían de presentaciones farmacéuticas especiales que no siempre están disponibles.

El profesional se ve obligado a adaptar la farmacoterapia para que sea compatible con el paciente pero no siempre es posible realizar estas adaptaciones ajustándose a las condiciones de autorización que aparecen en la ficha técnica (FT) del medicamento en cuestión. La investigación sobre el efecto de los medicamentos en estos grupos de edad no es todo lo amplia que sería de desear y la respuesta a los fármacos no es extrapolable a partir de lo observado en los adultos, y, por tanto, también es mayor la incertidumbre en cuanto a su utilización y aparición de reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Según esto, parece necesario incrementar la información disponible sobre la utilización de medicamentos en general y las RAM en particular de la población neonatal.

Objetivos:

Primario: Cuantificar y caracterizar las RAM y la utilización de medicamentos FFT en una Unidad de Neonatología.

Secundarios:

- Identificar los factores de riesgo asociados a RAM.
- Evaluar el impacto de utilización de medicamentos FFT sobre las RAM.
- Evaluar el impacto sobre la duración de la estancia hospitalaria de las RAM y la utilización de FFT en Neonatología.

Metodología:

Estudio descriptivo prospectivo que se efectuó a través de un

programa de monitorización intensiva de pacientes que recogía la información pertinente de una cohorte de neonatos por medio de protocolos estructurados, revisión de historias clínicas y entrevistas directas a los padres del paciente y al profesional responsable de este.

La población diana a la que va dirigida este estudio es a los neonatos hospitalizados. El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Cuidados Neonatales del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Hospital nivel III b que, durante la duración de la recogida de datos, contaba con una capacidad de 11 camas de pacientes críticos (UCIN) y 20 de cuidados intermedios (CM).

El reclutamiento de los pacientes se realizó de modo consecutivo. Desde 30 de mayo de 2012 se incorporaron paulatinamente al estudio los pacientes en el momento que ingresaban hasta que se completó el tamaño muestral de 313.

Se incluyeron todos los pacientes que ingresaban en la Unidad siempre y cuando se obtuviera el consentimiento de sus padres. No se incluyeron en el estudio aquellos pacientes de los que al ingreso no se tenía conocimiento completo de la medicación que se le había administrado hasta ese momento.

Tras el ingreso del niño en la Unidad se le otorgaba al paciente un código de 3 cifras que corresponde a su orden cronológico de ingreso desde la fecha de inicio del estudio.

Previamente al inicio de la recogida de datos del paciente y en el momento en que la situación clínica lo permitía, se establecía un primer contacto con los padres en el que se les informaba de las características y finalidad del estudio, así como, de la necesidad de utilización de los datos de su hijo para el mismo. Tras la exposición oral, se les entregaba una hoja de información y solicitaba su consentimiento. Cuando este era positivo, se reflejaba en la historia clínica del paciente y se iniciaba la recogida de datos.

Con la finalidad de facilitar esta labor, optimizar la calidad de la información recogida, así como evitar pérdida de datos se diseñaron formularios y elaboraron protocolos:

1. La anamnesis farmacológica.
2. Monitorización intensiva: se recogía diariamente Información sobre:
 - a. Tratamiento farmacológico
 - b. Observaciones / Evaluación del Paciente.
3. Identificación, seguimiento y evaluación de RAM.
4. Causalidad: para lo que se utilizó:
 - a. Algoritmo de Naranjo y colaboradores.
 - b. Algoritmo de Karch y Lasagna.

En paralelo, independientemente de la presencia o no de RAM en ese paciente, cada vez que ocurría una nueva prescripción, el equipo monitor la analizaba con el fin de identificar si se ajustaba a los estándares de tratamiento.

Para ello se cotejaban las órdenes médicas con:

- Ficha técnica del medicamento: extraída del Centro de información online de medicamentos de la AEMPS.
- Neofax: manual de tratamientos farmacológicos más importante en neonatología y de referencia en las unidades de cuidados neonatales de todo el mundo.

Se evaluó principalmente si:

- El grupo de edad del paciente no aparecía reflejado o lo estaba pero como contraindicado.
- Existían diferencias en relación al intervalo, la dosis, la vía de administración y la indicación de uso.
- Se trataba de una fórmula magistral.

Toda la información recogida se codificó y almacenó en una base de datos a partir de la cual, mediante rutinas de programación especialmente diseñadas, se generaron distintas matrices de variables:

- Variables principales aparición de RAM y existencia de prescripción de fármacos FFY.
- Variables secundarias relacionadas con el paciente, los medicamentos y las RAM.

Sobre estas variables se realizó estadística descriptiva y análisis inferencial: χ -cuadrado, comparación de medias y técnicas multivariantes para evaluar el efecto conjunto y posibles factores de confusión.

Resultados:

Se identificaron 322 pacientes válidos para el estudio de los cuales, finalmente, solo se reclutaron 313. De los 9 pacientes excluidos: 1 de ellos provenía de otro hospital del que no fue posible recabar toda la información necesaria sobre los medicamentos consumidos y en 8 casos no se consiguió el consentimiento informado.

Se identificaron 75 diferentes motivos por los que los neonatos ingresaron en nuestra unidad. El GRD mayoritario fue el nº 629 definido como Neonato, peso al nacer >2499 g. sin problemas quirúrgicos significativos con diagnóstico secundario de complicación o comorbilidad. El 87% de los pacientes finalizaron el estudio al ser dados de alta por fin de cuidados.

Se identificaron un total de 2166 prescripciones. La media fue de 7 prescripciones por paciente. La duración media de los tratamientos farmacológicos considerando todas las prescripciones fue de 5,5 días. El intervalo de administración usado más frecuentemente fue “cada 24 horas”. La vía de administración más usada fue la intravenosa, seguida de la digestiva y la intramuscular. Del total de prescripciones analizadas el 27.1% correspondieron fármacos cuyo objetivo es la profilaxis o tratamiento de infecciones. Analizando por principios la prescripción más frecuente fue el citrato de cafeína que se prescribió en un total de 282 ocasiones (13%).

Se identificaron un total de 116 RAM ocurridas en 52 pacientes, lo que supone que un 17% de los pacientes sufrieron al menos una RAM. La mayoría de los pacientes sufrieron solo una RAM (24 pacientes) pero en dos de los participantes se llegaron a identificar 8. En relación al total de las prescripciones analizadas un 5,3% resultaban en RAM. El citrato de cafeína fue el principio activo que con mayor frecuencia originó RAM y el grupo de fármacos antinfecciosos fue el grupo que más frecuentemente relacionado con estas.

La mayoría de las RAM se presentaron de manera aguda, la duración

más frecuente fue entre 1 y 7 días y, en cuanto a su intensidad, el mayor número se consideraron molestas para el niño y se clasificaron como de gravedad moderada.

La mayoría de las reacciones coincidían con acciones definidas de los fármacos que las produjeron.

Al analizar las repercusiones de las RAM observamos que en 40 ocasiones no modificaron la evolución ni el tratamiento del paciente.

Tras comparar las prescripciones realizadas con las fichas técnicas y el compendio de medicamentos Neofax® se evidenció que solo 776 (36%) se realizaron de acuerdo a la FT del medicamento. En total 1390 prescripciones que no se encontraban dentro de lo establecido en FT y 571 tampoco se encontraban recogidas en Neofax®. Las causas de estas discrepancias respondieron a motivos varios entre los que destacan: ausencia o insuficiencia de datos y discrepancias en dosis, intervalo e indicación.

Al analizar el número de fármacos prescritos en relación a la presencia de RAM, observamos que el riesgo aumenta conforme lo hace el número de prescripciones que el paciente recibe.

Igualmente se observa que existe relación entre el uso de medicamentos FFT y la aparición de RAM, observándose que solo un 0,6 % de los pacientes a los que no se les realizó ninguna prescripción FFT sufrieron la aparición de RAM, mientras que cuando se prescribió al menos un medicamento de modo FFT esta incidencia aumenta hasta el 38,6%. Al aumentar el número de medicamentos prescritos FFT, también aumentan la ocurrencia de RAM.

Al analizar la influencia de las RAM y las prescripciones FFT sobre la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes, aunque en los modelos bivariantes se muestre relación entre la aparición de RAM y la utilización de FFT con la duración de la estancia, esta relación desaparece cuando consideramos otras variables que potencialmente podrían influir sobre la duración de la estancia. No obstante, no podemos descartar que con estudios de tamaños muestrales mayores puedan establecerse dichas relaciones.

Discusión:

En líneas generales, los resultados obtenidos en nuestro análisis están en concordancia con las escasas publicaciones existentes al respecto, las diferencias detectadas eran esperadas por la variación en las características de los pacientes, sistema de evaluación utilizado y farmacoterapias.

La incidencia de reacciones adversas y prescripciones FFT encontradas en este estudio son consistentes con los hallazgos en la bibliografía publicada. Las variaciones encontradas eran de esperar debido a las diferencias en las definiciones utilizadas, los métodos de detección y clasificación y el ámbito del estudio.

Los resultados de este estudio identificaron algunos factores de riesgo asociados con la aparición de RAM. La tasa de incidencia de RAM aumenta exponencialmente cuando el recién nacido se expone a 5 o más medicamentos. Los estudios llevados a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales encontraron que el 15% -30% de los recién nacidos que recibieron más de 10 medicamentos experimentó al menos una RAM. También parece que las RAM se producen con mayor frecuencia en los recién nacidos que tienen un alto número de medicamentos prescritos FFT.

Al igual que otros autores, hemos identificado que las RAM y el uso de medicamentos FFT en pacientes hospitalizados parecen aumentar la duración de la estancia hospitalaria.

Conclusiones:

- Las reacciones adversas a medicamentos tienen una alta incidencia en los niños ingresados en los servicios de neonatología.
- La necesidad de utilizar medicamentos fuera del estándar establecido en sus fichas técnicas es una práctica frecuente en neonatología, producida mayoritariamente por falta de información específica adaptada a este tipo de paciente.
- Las reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en los pacientes que reciben mayor número de fármacos FFT.

ABSTRACT

Key words: Drug-Related Side Effects, Off-label Use, Neonatology and Pharmacovigilance.

Background:

The Spanish Regulatory Agency defines an *adverse drug reaction* (ADR) as “a noxious and unintended response to a drug. They include the ADR arising from off-label use, abuse and medication errors”. In this sense ADRs are not a new problem in our society, the harmful effects of drugs are as old as the drugs themselves.

A lot of studies verify the high incidence of ADRs. In early studies the estimated incidence was nearly 35%. At present we have estimated that they occur in 1-26% people. Incidence rates are higher in hospitalized patients (estimated between 10-37.5%) and published studies have also identified that this incidence is increased in children too.

ADRs are considered between the fourth and sixth cause of death, more than 0.9% of deaths in hospitals are due to an ADR and between 3 and 6% of hospital admissions are drug-related. Vallano identified that ADRs in hospitalized patients lead to an increase in 3.5 days of hospitalization. The analysis of costs varies among studies but it is believed that the cost is greater than nosocomial infections. In USA, hospital costs for ADRs are over 4 billion dollars annually.

Although the number of drugs consumed by the pediatric population is less than other population groups, ADR are particularly important in this population because it is not possible to use data

from adults as a guide. Children have other diseases and their body works differently.

Patient vulnerability plays an important role in the onset of adverse events. Infants, until they are one month old (neonates), have special common characteristics associated to their age and stage of body development that increase their risk of suffering an ADR and decrease their ability to tolerate it. In general, the neonatal patient is characterized as physiologically immature and in a continuous developmental stage (constant and rapid anatomical, physiological and biochemical changes). These characteristics modify drugs' behavior.

Besides, there are few specific drugs for newborns and a lot of drugs are used off-label. In Neonatal Care Units there are different environmental conditions that make drug management and storage more difficult. Neonates cannot speak, making it difficult to identify an ADR.

The risk of drug interactions is also high because many drugs are commonly administered intravenously through a single vascular line. Besides, babies have blood substances transferred from their mothers through fetal circulation or breast milk.

ADRs in infants most often manifest themselves in a nonspecific and generalized way so there is a need to specifically train health professionals for the diagnosis, management and prevention of these.

There are no recent and existing studies in this area, and none that quantify incidence and prevalence of ADRs in the neonatal population.

Off-label use is the use of a drug for an unapproved indication or in an unapproved age group, unapproved dosage, or unapproved form of administration. Off-label use is generally legal unless it violates specific ethical guidelines or safety regulations, but it does carry health risks and differences in pharmacokinetic and pharmacodynamics parameters. Off-label use has ethical, legal, uncertainty and risk consequences as the effect of using different therapeutic doses are not supported by efficacy and safety studies.

In pediatric areas this practice is common as there are no safety and efficacy data in this population.

The importance for public health of the safe use of medicines, the vulnerability of the neonatal patient and the lack of pharmacovigilance are reasons for conducting this study. There are few studies on the impact of ADRs in hospitalized neonates and most are from other countries, though they all emphasize the importance of such events.

Objectives:

The principal aim of this study is to quantify the frequency and describe the characteristics of adverse reactions and off-label use of drugs in a neonatal care unit.

Secondary aims are:

- To identify the risk factors associated with adverse drug reactions
- To assess the impact of off label use on adverse drug reactions.
- To assess the impact of adverse drug reactions and off label use on length of hospital stay.

Descriptive and prospective study of drug utilization through intensive pharmacology surveillance, carried out in the “Hospital Clínico San Carlos”, Madrid. This prospective study was conducted between 30th May 2012 and 24th May 2013.

The study population includes children hospitalized in the Neonatology Unit of the “Hospital Clínico San Carlos”.

At the time this study was carried out, this hospital had the capacity for eleven Neonatal Intensive Care Unit (NICU) patients and twenty for Intermediate Care.

The sample size was calculated from the incidence of ADR seen in similar units (27.17% -30%), using the 7.0 program granmo sample size, a total of 303-323 infants were estimated.

All admissions to the neonatal care unit during the study period were eligible for inclusion. Parent’s informed consent was required prior to admission.

Intensive Pharmacology Surveillance was integrated with the routine operation of the neonatal unit without causing any interference with it.

On the first hospitalization day, we recorded information about sex, weight, height, head circumference, intrauterine growth, days of age, gestational age, medications taken and reason for hospitalization.

Every day, after parent’s consent participate in the study, we recorded all the pertinent information about changes in the baby and in the treatment.

When we found an ADR we recorded information such as: severity, debut, length, body system where it happened, strength, frequency, consequences, need for treatment, need for dose modification, need for drug discontinuation, predisposing factors and alternative origin.

Every day the baby data was monitored by a member of the ADR monitoring team.

In order to facilitate this work and avoid data loss, forms were designed to collect the minimum but critical information. Data collection was carried out using structured protocols, review of medical records and direct interview with patient's parents and health care professionals.

Pertinent information was recorded on a daily basis designed for this study. Data input was verified by the nurse or the physician. All drug orders were recorded daily on the study forms by the ADRs team. During hospitalization and until the time of discharge of the baby, the records and medical charts were reviewed by the ADRs team. Later, data was entered into the computer and stored for analysis.

Variables:

Main variable: existence of ADR and off-label drug use.

Other variable:

- Patient Related: occurrence of ADR, Number of ADR, GRD (groups linked by the diagnosis), GRD average stay in our center, sex, weight, height, head circumference, intrauterine

growth, days of age, gestational age, number of medications taken by each patient, number of off-label drugs.

- Related with drugs: substances, ATC groups, existence of "off-label" use, duration of treatment in neonatology unit.

- Related with adverse reactions: severity, appearance (or debut), length, body system where it happens, strength, frequency, consequences, need for treatment, need for dose modification, need for drug discontinuation, predisposing factors and alternative origin.

All the information collected was stored in a database designed specifically for this purpose and subsequently yielded the data matrix related to our end points.

Statistical analysis was carried out using SPSS 19.0. A descriptive statistical analysis of the data collected was carried out as well as a bivariate comparative analysis among those patients with ADR and those without them; Those with off-label prescriptions versus those without them.

The study was granted approval by the Hospital Clínico San Carlos Ethics Committee on 16th May 2012.

Results:

Between 30th of May 2012 and 24th May 2013, we identified 322 patients who could be included, but finally only 313 were included because parents' informed consent was not obtained from eight parents and one child came from another hospital making impossible to collect all the complete information on his previous pharmacological treatment.

The mean age at admission was 0.9 days. All hospitalized infants were born between the 24th and 42nd week of gestational age. 140 were girls and 173 boys, 99 patients were admitted to NICU and 214 to Medium Care. Of these only 10.2% had intrauterine growth retardation and 210 were born at the end of gestation. The most frequent diagnosis was preterm birth with weight between 2000 and 2500 grams (30 neonates).

The problems patients suffered most frequently were related to prematurity. The main GRD was the number 629, defined as Neonate with birth weight > 2499 g. with complications or secondary diagnosis of comorbidity. 87% of patients completed the study and left the hospital when treatment was finished.

A total of 2166 prescriptions were identified, 69 patients did not receive any medication and the average number of drugs taken was 7 per patient.

27.1% from the drug orders were for prophylaxis or treatment of infections. Looking for ATC classification we saw that drugs for the nervous system, sensory organs and cardiovascular system were also widely used.

During the study period a total of 92 drugs were used, caffeine citrate was the most commonly used drug and antibiotics were the most commonly used drug group.

The mean duration of drug treatment was 5.5 days considering all the prescriptions. However 700 prescriptions were made for a single dose, the mean duration of treatment with multiple doses was calculated and it was 8.1 days.

The most frequently interval between doses used more frequently was "every 24 hours". Only in 29 orders was the drug frequency variable depending by the nurse regarding patients' needs.

The route of administration most frequently used was intravenous, followed by digestive and intramuscular.

52 neonates developed at least one ADR (incidence rate= 38%), 24 of whom showed 1 ADR.

When we analyzed their distribution by body system, we observed that they were affected differently. Digestive and cardiovascular were the systems involved the most time.

Caffeine citrate was the active ingredient that most frequently caused ADRs, while antibiotics were the most frequent drug group. Antibiotics were related with 33 ADR such as hematologic disturbances, digestive disturbances, injury localized to the site of administration and impaired liver function.

From the ADRs we identified, 12 had not been previously described in the literature.

Most ADRs were acute and lasted between 1 and 7 days. Their intensity was considered annoying for the child and was classified as moderate.

87 of the identified ADRs were expected, according to the drug action spectrum (ADR type A) and most of the reactions were consistent with the mechanism of action of the drug that produced it.

Causality by Naranjo & Cols algorithm seems 90% of ADRs were scored between 3 and 9. Probable relationship between drugs and ADRs was the most frequent. According to Karch & Lasagna algorithm, over 60% of relationships were considered possible or probable, with 7 being the most frequently awarded score.

After comparing the prescriptions made with the technical specifications and the Compendium of neonatal medicines called Neofax®, we conclude that 36% were used in an authorized manner, 38% were off-label prescription and 26% were not included in Neofax® besides not being in accordance with the licensed use, caused mainly by lack of specific information tailored to this type of patient.

When we analyzed the number of drugs prescribed and whether there was a relationship between the off-label use and the ADR debut, we observed that the number of neonates who suffer an ADR increases with the number of off-label drugs used.

Discussion:

The incidence of ADRs and off-label drugs found in this study is consistent with what is expected based on published literature. The incidence rate of ADRs and off-label drugs are greatly influenced by the definitions used, the method of detection and classification and the study setting. This makes comparison of reported rates between studies extremely difficult.

The results of this study tentatively identified some risk factors associated with the occurrence of ADR. The data strongly indicate that ADRs occur most frequently in neonates who have a high number

of prescription drugs and those who are given off-label drugs. The incidence rate of ADR increases exponentially when the baby is exposed to 5 or more medications. Studies carried out in the Neonatal Intensive Care Unit found that 15%-30% of neonates who received more than 10 drugs experienced at least one ADR.

Similarly to what as other authors have found, we identified that ADRs and off-label drug use in hospitalized patients seems to increase hospital length of stay.

Overall, the results of our analysis are consistent with the few existing publications. The differences detected were expected due to variation inpatient characteristics, evaluation system used and pharmacotherapies employed.

Conclusion:

- ADRs have a high incidence rate in children admitted to neonatal services and often lead to increased disease burden in this type of patient.
- Use of off-label drugs is a common practice in neonatology, due mainly to the lack of specific information tailored to this type of patient.
- ADRs occur more frequently in patients receiving more drugs and if they are off-label used.

INTRODUCCIÓN

Según el Real Decreto de Farmacovigilancia, se define como Reacción adversa a medicamentos (RAM): Cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento. Por tanto, incluye aquellas derivadas de cualquier uso al margen de los términos de la autorización de comercialización, abuso y errores de medicación¹. En este sentido las RAM no constituyen un problema reciente en nuestra sociedad ya que los efectos nocivos de los fármacos son tan antiguos como los propios medicamentos.

Las primeras referencias escritas sobre estos problemas se atribuyen al Papiro de Ebers, año 1500 aC y desde entonces múltiples autores describieron los efectos negativos de las sustancias en sus obras (Homero, Hipócrates, Galeno y Rhazes entre otros), sin embargo no es hasta el año 990 (Haly Abbas) cuando aparece la inquietud sobre cómo evitar los efectos nocivos de los nuevos productos incorporados a la práctica, sugiriendo que los medicamentos han de ensayarse previamente en animales². Posteriormente, en los siglos XIX y XX, con el avance de la Química se dio lugar a un importante desarrollo de la Farmacología, empezaron a utilizarse sustancias con importante actividad fisiológica que si bien tenían una clara utilidad terapéutica también presentaban alto potencial de producir RAM peligrosas.

Estos productos químicos permitieron tratar un extenso abanico de enfermedades pero no existía un sistema que permitiera identificar y/o prevenir las RAM de modo eficaz y rápido. De hecho, no existía mucho interés sobre el problema hasta que en 1937 (Estados Unidos), murieron 105 personas a causa de un excipiente de las sulfamidas (Dietilenglicol (DEG)) del que no se habían realizado previamente las pruebas de toxicidad. En 1956 se comercializó la Talidomida y poco después (1961) se identificó que esta causaba focomelia en los niños. La importante repercusión socio-sanitaria que cobraron estos eventos hizo aumentar el

interés por el problema, sensibilizó a las autoridades sanitarias e hizo sentar las bases de los actuales sistemas de Farmacovigilancia^{3, 4}.

FARMACOVIGILANCIA

La Farmacovigilancia comprende las actividades que tienden a la identificación y valoración de los efectos del uso agudo y crónico de los tratamientos farmacológicos, en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos⁵; intentado pues detectar, valorar, interpretar y prevenir los efectos adversos u otros posibles problemas relacionados con los medicamentos⁶. Nos permite balancear la eficacia terapéutica frente a la posibilidad de aparición de RAM, por lo que desarrolla estrategias destinadas al análisis del beneficio/riesgo de los medicamentos.

Gracias a las estrategias de Farmacovigilancia podemos cuantificar el riesgo asociado al uso de un medicamento, identificar RAM no descritas previamente y determinar posibles factores de riesgo para su aparición.

Para establecer la seguridad de un medicamento es necesario estudiarlo en todo momento, así durante el periodo preclínico se realizan ensayos en laboratorio y en animales para justificar su administración en el hombre (en esta etapa se recogen datos farmacodinámicos, farmacocinéticos y de toxicidad) y posteriormente durante su desarrollo clínico se ensaya en humanos antes y después de su comercialización (tres etapas anteriores a la comercialización y una cuarta posterior). Cuando las autoridades reguladoras autorizan la comercialización de un medicamento la información que tenemos sobre él dista de ser completa. En este sentido la existencia de estrategias que intenten definir con precisión y rapidez su perfil de seguridad en las condiciones habituales de uso constituyen el foco de actuación de la farmacovigilancia.

MÉTODOS DE FARMACOVIGILANCIA

Los estudios anteriores a la comercialización se realizan en pocos pacientes, poblaciones seleccionadas y bajo estrictas condiciones; todo esto es necesario para poder conocer los efectos exactos del fármaco sin correr grandes riesgos pero se vuelven limitaciones a la hora de conocer su efecto real (en condiciones no ideales y fuera del contexto del ensayo clínico) ^{3,4}. Por lo que, una vez comercializado, es imprescindible establecer un seguimiento durante todo el periodo de vida del medicamento para conocer la seguridad real del producto. En este sentido, conviene recordar que, a pesar de los grandes avances producidos en este terreno, y como comentaremos con más profundidad más adelante, hoy en día se siguen detectando RAM desconocidas varios años después de la comercialización de los medicamentos, y con frecuencia este nuevo conocimiento conlleva a la retirada del mercado de la sustancia causante².

La notificación espontánea⁷ ha sido un sistema de Farmacovigilancia eficaz, barato y universal, durante muchas décadas ha sido considerado el método más importante para generar señales de seguridad u otras cuestiones durante el periodo posterior a la autorización. Pero cuando se intenta conocer la prevalencia, incidencia e importancia, resulta de poca utilidad ya que por un lado suele existir infranotificación, y por otro no se conoce con fiabilidad el número de pacientes expuestos. Aunque los profesionales sanitarios puedan atribuir a un medicamento la ocurrencia de una RAM, no siempre la notifican⁸, los motivos que conllevan a esta situación han sido estudiados por varios autores⁹⁻¹⁶ y podemos destacar entre ellos:

- Falta de tiempo e inconstancia de los profesionales.
- Percepción de ausencia de cambios tras la notificación.
- Dificultad de detección de RAM a largo plazo.
- Falta de experiencia y habilidades en notificación de RAM.

Además se han descrito otros sesgos como una mayor notificación sobre nuevos fármacos y el efecto “bola de nieve” (tras una primera notificación aumentan las notificaciones sobre eventos similares). Estos aspectos unidos a la ausencia de conocimiento fiable del número de pacientes que han sido tratados con el medicamento impiden conocer la magnitud real del riesgo y dificulta la toma de decisiones reguladoras.

Tabla I: Cuadro general de estrategias y métodos empleados en estudios de Farmacovigilancia³.

Objetivo	Fuentes	Información Obtenida
Valorar y cuantificar efectividad	Ensayos clínicos multicéntricos de orientación pragmática sobre el tratamiento o sobre la prevención de ciertas patologías	Impacto del uso de un tratamiento sobre la curación o la prevención de una enfermedad
Análisis de Estadísticas Vitales	Registros de mortalidad y morbilidad	Efectos indeseables agudos y subagudos, relacionados de manera bastante específica con la administración de un medicamento
Supervisión intensiva de pacientes hospitalizados	Historias clínicas Entrevistas estructuradas con el paciente y con el médico	Efectos indeseables agudos y subagudos
Notificación voluntaria	Tarjetas diseñadas (estructurada) y cartas al director (no estructurada), redactadas por prescriptores, en las que se solicita y consigna información básica y simplificada.	Generación de hipótesis de relaciones de causalidad. Es el método más adecuado para la identificación de las reacciones raras y de incidencia muy baja.
Cohortes	Identificación de poblaciones de usuarios de un fármaco o grupo de fármacos y de poblaciones de no usuarios	Patologías sufridas por los expuestos y por los no expuestos
Casos- controles	Identificación de pacientes con una enfermedad determinada (casos) y de una población sin la enfermedad (controles)	Exposición previa a fármacos entre los casos y entre los controles. Útil sobre todo para la cuantificación de riesgo de RAM raras.

Teniendo todo esto en cuenta ya desde los inicios de la Farmacovigilancia, a mediados de los años sesenta, se comenzaron a probar métodos de farmacovigilancia que pudieran complementar la notificación voluntaria de RAM³, en la tabla I podemos ver un resumen de los métodos útiles para recopilar información sobre la seguridad y efectividad de los fármacos una vez se encuentran disponibles para su uso en la práctica clínica habitual.

El uso de medicamentos en el medio hospitalario difiere del que se realiza en el extra-hospitalario, durante la hospitalización el paciente está más supervisado y la exposición a fármacos es menos prolongada. El conocimiento de cómo se utilizan los medicamentos y de sus posibles consecuencias es más completo, existe posibilidad de anamnesis farmacológica y documentación específica para el tratamiento farmacológico. En el medio hospitalario, establecer un sistema de vigilancia prospectiva de pacientes se ha asociado con reducción del riesgo y la gravedad de RAM¹⁷.

Suele ser útil diseñar herramientas adaptadas a cada unidad asistencial. En esta línea, realizar un seguimiento sistemático y enfocado de las historias clínicas sirvió como otro método importante de detección de señales de seguridad¹⁸.

Las ventajas de la supervisión intensiva de pacientes hospitalizados son¹⁹:

- Capacidad de enfocar áreas específicas para valorar la seguridad de los medicamentos en la vida real.
- Oportunidades de detectar errores de medicación y RAM graves asociados a la dosificación no descritas previamente.
- Permite retroalimentación directa con paciente y los profesionales afectados. Motiva y educa, por lo que tiene un efecto directo sobre la calidad del uso de medicamentos y atención al paciente.

La Monitorización Intensiva³ se basa en la realización de entrevista (para recoger información sobre hábitos del enfermo y una anamnesis farmacológica), registro de pautas terapéuticas administradas en el hospital y descripción de RAM detectadas o sospechadas por personal que ha sido especialmente entrenado para ello (monitor). Este sistema es altamente sensible y fiable, puede generar señales de alerta de RAM anteriormente no descritas y detectar aquellas de baja frecuencia, pese a necesitar grandes tamaños muestrales para ello. Sus inconvenientes son fundamentalmente su alto coste, la necesidad de recursos humanos, la incapacidad de identificar RAM que aparecen tras largas exposiciones y que cubre únicamente los fármacos utilizados en el hospital^{14, 20, 21}. En atención especializada, los estudios publicados han demostrado que la monitorización intensiva conlleva un aumento de la identificación de eventos relacionados con medicación^{5, 22, 23} y en aquellos entornos asistenciales donde no sea útil para detectar nuevas RAM, este tipo de estudio servirá para cuantificar la importancia de estas.

Actualmente con la informatización de las historias clínicas y la creación de las bases de datos hospitalarias y de atención primaria que contienen el diagnóstico y la utilización de medicación, es posible recopilar la información necesaria para generar y comprobar nuevas hipótesis.

FARMACOVIGILANCIA EN ESPAÑA:

El primer sistema estructurado de farmacovigilancia en nuestro país fue diseñado en 1973 cuando se estableció qué RAM debían notificarse y el procedimiento de comunicación²⁴. Diez años después el Ministerio de Sanidad y Consumo asume la financiación futura del programa y se establece un sistema descentralizado y colaborativo entre las administraciones sanitarias de las comunidades autónomas, además se establece un programa que tiene como base el “sistema de notificación voluntaria de sospechas de reacciones adversas” por medio de un formulario sencillo (tarjeta amarilla). Se organiza un Comité de Expertos como órgano consultor y asesor del Ministerio de Sanidad y Consumo,

creándose en 1985 la Comisión Nacional de Farmacovigilancia, la cual entró en funcionamiento en 1987²⁵. En 1990 el Instituto Carlos III se establece como centro coordinador del sistema y administrador de la base de datos FEDRA (base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia)²⁶ que acumula toda la información sobre las notificaciones de sospechas de RAM recibidas desde 1982. Desde el año 2000 se incrementan de forma exponencial las notificaciones recibidas por este sistema llegando a 143000 en 2009²⁷.

En 1997 se crea la Agencia del Medicamento y en 1999 se publica su Estatuto que determina la estructura organizativa y su régimen jurídico, iniciando así su actividad²⁸. Actualmente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) se encuentra adscrita al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, siendo responsable de garantizar a la sociedad, desde la perspectiva de servicio público, la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los medicamentos y productos sanitarios, desde su investigación hasta su utilización, en interés de la protección y promoción de la salud de las personas, de la sanidad animal y el medio ambiente²⁹. Encontrándose entre sus funciones la de coordinar y evaluar el funcionamiento del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) teniendo en cuenta las Buenas Prácticas del SEFV.

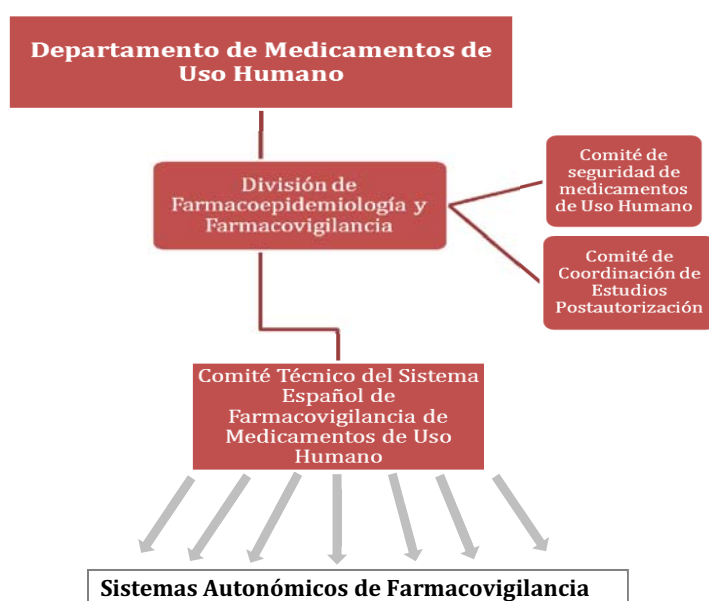


Gráfico 1: Estructura básica del Sistema Español de Farmacovigilancia.

El SEFV recoge información sobre la seguridad de los medicamentos. Su fuente principal son las sospechas de RAM, comunicadas a partir de casos individualizados o recogidos mediante otros métodos de farmacovigilancia, de tipo descriptivo o analítico.

ESTADO ACTUAL DE LA FARMACOVIGILANCIA.

Pese al extenso desarrollo de la Farmacovigilancia que ha tenido lugar desde los años 60 han continuado ocurriendo nuevos casos de RAM identificadas tiempo después de la comercialización del fármaco, algunas de estas con consecuencias letales. Algunos ejemplos de efectos adversos con importante repercusión social se resumen en la tabla II³⁰.

Tabla II: Ejemplos de fármacos que tras causar RAM han sido retirados del mercado, sometidos a restricción de uso o han producido cambios en los sistemas de farmacovigilancia³⁰.

Fármaco	Año	Reacción Adversa	Resultado
Cloranfenicol	1966	Discrasias sanguíneas	Restricción de su uso
Clioquinol	1975	Neuropatía mielo-óptica subaguda	Retirado del mercado
Practolol	1977	Síndrome oculomucocutáneo	Restricción de su uso
Benoxaprofeno	1982	Daño hepático	Retirado del mercado Requeridos estudios en ancianos
Etomidato	1983	Supresión adrenal	Restricción de su uso
Zomepirac	1983	Anafilaxia	Retirado del mercado
Fenclofenaco	1984	Síndrome de Lyell	Retirado del mercado
Indoprofeno	1984	Perforación y hemorragia digestiva	Retirado del mercado
Indometacina	1984	Perforación y úlcera gastrointestinal	Retirado del mercado
Fenilbutazona	1984	Discrasias sanguíneas	Restricción de su uso
Ácido acetil salicílico	1986	Síndrome de Reye en niños	Restricción de su uso
Bupropion	1986	Convulsiones	No comercializado en Reino Unido
Nomifensina	1986	Anemia hemolítica	Retirado del mercado
Tocainida	1986	Neutropenia	Restricción de su uso
Suprofen	1987	Disfunción renal	Retirado del mercado
Espironalactona	1988	Cáncer en animales	Restricción de su uso
Flecainida	1989	Arritmias cardíacas	Restricción de su uso

Fármaco	Año	Reacción Adversa	Resultado
L-Triptófano	1990	Síndrome con eosinofilia y mialgia	Retirado del mercado
Metilpranolol 0,6% colirio	1990	Uveítis anterior	Retirado del mercado
Xamoterol	1990	Fallo cardiaco en algunos pacientes	Restricción de su uso
Noscapina	1991	Toxicidad genética	Retirado del mercado
Temafloxacino	1992	Varias RAM serias	Retirado del mercado
Satumomab Pendetida	1993	Aumento de mortalidad	Retirado del mercado
Flosequinan	1993	Aumento de mortalidad	Retirado del mercado
Remoxipride	1994	Anemia aplásica	Retirado del mercado
Co-trimoxazol	1995	Reacciones alérgicas serias	Uso restringido de sulfamida
Naftidrofurilo	1995	Toxicidad cardiaca y neurológica	Retirada del mercado formulación intravenosa
Sotalol	1996	Arritmias cardiacas	Restricción de uso
Troglitazona	1997	Trastornos hepáticos	Retirado del mercado
Terfenadina	1997	Interacciones (zumo de pomelo)	Retirado del mercado como de libre dispensación
Dexfenfluramina	1997	Alteraciones en válvulas cardiacas	Retirado del mercado
Mibefradril	1998	Interacciones medicamentos	Retirado del mercado
Tokapone	1998	Trastornos hepatobiliares	Retirado del mercado
Astemizol	1998	Interacciones (zumo de pomelo)	Retirado del mercado como libre dispensación
Sertindol	1998	Arritmias cardiacas	Retirado del mercado
Cisaprida	2000	Alargamiento de intervalo QT	Retirado del mercado
Cerivastatina	2001	Rabdomiolisis	Retirado del mercado
TGN1412	2005	Síndrome de liberación de citoquinas	Cambios en los estudios de fase I
Rofecoxib	2004	Alteraciones cardiovasculares	Retirado del mercado
Aprotinina	2007	Aumento de mortalidad en insuficiencia renal	Retirado del mercado
Benfluorex	2009	Valvulopatía e hipertensión pulmonar	Retirado del mercado
Rosiglitazona	2010	Alteraciones cardiovasculares	Retirado del mercado

Esto significa que a pesar de los notables avances producidos aún quedan muchas mejoras que realizar en este área de evaluación de los medicamentos.

PATOGENIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Rawlins y Thompson³¹ realizaron una clasificación de las RAM según sus mecanismos de producción, que fue posteriormente aceptada por numerosos autores, en dos grandes grupos:

1. **RAM Tipo A:** efecto exagerado y/o no deseado pero explicable dentro del espectro de acción farmacológico del medicamento. Su intensidad suele estar relacionada con la dosis del causante. Se caracterizan por ser previsibles, de incidencia y morbilidad alta pero mortalidad baja.

2. **RAM Tipo B:** No se pueden explicar desde las acciones farmacológicas que tiene definidas el medicamento. No guardan relación con la dosis de medicamento administrado. Caracterizadas por ser de baja incidencia y alta mortalidad.

Podemos resumir las características de los dos tipos básicos de RAM en la tabla III.

Las RAM Tipo A pueden estar causadas por variaciones:

- **FARMACEUTICAS:** cantidad y velocidad de liberación del medicamento.
- **FARMACOCINETICAS:** en cualquiera de las fases de absorción, distribución, eliminación y metabolización.
- **FARMACODINAMICAS:** a nivel de receptores, mecanismos homeostáticos y enfermedad que se presente.

Tabla III: Características generales de las RAM

CARACTERÍSTICAS	TIPO A	TIPO B
Previsibles	Si	No
Dosis-dependiente	Si	No
Incidencia	Alta	Baja
Morbilidad	Alta	Baja
Mortalidad	Baja	Alta
Tratamiento	Ajuste de dosis	Suspensión

Por otro lado, la susceptibilidad del paciente cobra un papel importante en la ocurrencia de RAM tipo B, siendo frecuente atribuirlos a motivos:

- **FARMACÉUTICOS:** Descomposición de componentes activos o acciones propias de las sustancias que acompañan al principio activo en la presentación farmacéutica (aditivos, estabilizadores, solubilizantes, colorantes y excipientes). En cierta medida, las RAM causadas por estos motivos comparten características de las de tipo A y tipo B. Desde un punto de vista global son RAM muy raras pero si solo se consideran los pacientes expuestos a los lotes afectados la frecuencia sería alta.
- **FARMACODINÁMICOS:** También se consideran como posibles causantes las características genéticas e inmunológicas.
- **FARMACOCINÉTICAS:** algunos pacientes pueden tener vías metabólicas atípicas que den lugar a productos activos responsables de RAM.

En general las RAM se presentan de modo inespecífico lo que hace muy difícil su diagnóstico. Existe tendencia a asociar a los fármacos solo aquellos eventos que aparecen temporalmente cerca de la administración de estos o cuando aparece alergia o se afectan varios aparatos. Es difícil aceptar que algo administrado para obtener una mejoría pueda producir

daño al paciente. Las reticencias son aún mayores cuando la gravedad no guarda relación con la dosis, transcurre mucho tiempo entre la aplicación del medicamento y la observación del efecto negativo, la reacción adversa no está descrita previamente o cuando el tratamiento causante contiene combinaciones a dosis fijas de varios principios activos³⁴.

CAUSALIDAD.

Son muchos los aspectos a tener en cuenta a la hora de imputar a un fármaco la producción de un efecto adverso y por ello se han desarrollado diferentes métodos que intentan unificar criterios de evaluación y que facilitan a los profesionales establecer una relación de causalidad veraz. La evaluación va a ser diferente dependiendo del ambiente desde donde se analice el evento, la magnitud de la información disponible y la rapidez con que haya que realizarla (práctica clínica, autoridades sanitarias o industria farmacéutica³⁰) y por ello también lo será el método preferido para ello. A nivel asistencial, la información de que se dispone para evaluar un efecto adverso es muy amplia, siendo accesibles los datos procedentes directamente del paciente y de la historia clínica. La gran cantidad de datos recogidos hace que su manejo se vuelva complejo, suelen ser útiles formularios de evaluación de causalidad con estructura de algoritmo, siendo los más aceptados por su utilidad y validez^{3, 4, 31, 35, 36}:

- En el Método de Karch y Lasagna³⁷ donde se analiza: secuencia temporal, plausibilidad o conocimiento previo sobre la RAM, efecto de la retirada del fármaco y de la reexposición, causas alternativas, factores contribuyentes y exploraciones complementarias. El resultado de este algoritmo califica la relación de causalidad de esa RAM a ese fármaco como improbable, condicional, posible, probable o definida.

- El Método de Naranjo y colaboradores³⁸ es un método rápido, eficaz y de baja complejidad, compuesto por 10 preguntas sobre: secuencia

temporal, plausibilidad o conocimiento previo de la RAM, efecto de la retirada del fármaco y de la reexposición, causas alternativas, evaluación del efecto placebo, existencia de concentraciones tóxicas, efecto de la variación de la dosis, historia previa del paciente y evidencia objetiva del hallazgo. Las puntuaciones obtenidas por su respuesta imputará esa RAM a ese fármaco de modo cierto, probable, posible o dudoso.

En otros entornos (administración, industria...) la cantidad de información disponible para realizar la evaluación de causalidad es menor pero se reciben mayor número de notificaciones, por lo que se requieren métodos más ágiles y rápidos.

Las Administraciones Sanitarias de algunos países han adoptado métodos de evaluación de la causalidad de tipo clínico³⁰ pero otros han desarrollado sus propios sistemas como es el ejemplo de la *Food and Drug Administration* Norteamericana (FDA) o el *Committee on Safety of Medicines* Británico (CSM).

Algunos laboratorios farmacéuticos como Ciba-Geigy, Glaxo o Sandoz han desarrollado sus propios sistemas que simplifican y modifican la información analizada en los métodos clínicos³⁹.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS RAM HOSPITALARIAS.

La incidencia de RAM es variable dependiendo de la población en la que se lleva a cabo el estudio, medicamento que se pretende estudiar, tipo de RAM que se identifique y existencia de sistemas de farmacovigilancia estructurados y con seguimiento activo de pacientes. Los primeros estudios de seguimiento de RAM en hospitales señalaron una incidencia de RAM cercana al 35%⁴⁰, actualmente se estima que las RAM ocurren en 1-26%^{41,42} de los pacientes hospitalizados.

Son muchos autores los que han arrojado luz sobre en qué medida las intervenciones que mejoran el sistema de utilización de medicamentos mejoran la seguridad del paciente⁴³⁻⁴⁶, destacar el estudio realizado por Cohen⁴⁷ que tras estudiar los eventos adversos (EA) en un hospital comunitario concluye que las intervenciones relacionadas con fármacos con alto riesgo de RAM conllevan una disminución del daño del paciente. En España, según el Estudio Nacional sobre los EA ligados a la Hospitalización⁴⁸, las tres causas más frecuentes de EA son: relacionados con la medicación, infecciones nosocomiales y problemas técnicos. El 42,8% de los EA relacionados con medicación se consideraron evitables.

Los EA por medicamentos se asocian significativamente con un aumento de la duración de la estancia, de los detectados en el estudio nacional⁴⁸ el 31,4% produjeron un incremento de la estancia. En los estudios realizados específicamente sobre RAM no existe precisión a la hora de estimar los costes que causan a los sistemas sanitarios puesto que se realizaron en diferentes países, son heterogéneos, analizan diferentes parámetros y utilizan metodologías diferentes para su cálculo, sin embargo existe consenso en considerarlas un problema relevante para los sistemas sanitarios. Los estudios en pacientes hospitalizados llegan a imputarles que aumentan hasta 3,5 días la estancia y poseen costes superiores a las infecciones nosocomiales^{41-43, 49}.

Determinadas características propias del paciente hacen variar de forma notable la frecuencia de aparición de RAM, siendo muchos los autores que analizan lo que ocurre en relación con la edad^{41, 44, 46, 50}. Pérez-Blanco⁵⁰ identifica 2 picos de incidencia de RAM: en pediatría y en mayores de 65 años. Este hecho cobra particular relevancia si recordamos que hasta hace relativamente poco tiempo, apenas se realizaban ensayos clínicos en poblaciones especiales (como pueden ser los ancianos o los niños) por lo que el conocimiento de las RAM está muy limitado en este grupo poblacional. La existencia de evidencia que nos permita cuantificar y caracterizar los efectos de los medicamentos y valorar su beneficio/riesgo

es importante ya que al utilizar cualquier tipo de fármaco corremos el riesgo de encontrarnos con una RAM⁵¹. En este tipo de poblaciones el problema cobra doble importancia: frecuencia e incertidumbre.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS REACCIONES ADVERSAS EN NIÑOS.

Aunque la media de fármacos que consume la población pediátrica en general es menor que la de otros grupos poblacionales, las RAM cobran especial importancia⁵² puesto que no es posible utilizar los datos de los adultos como guía ya que padecen otros tipos de enfermedades y el funcionamiento de su organismo es diferente^{53, 54}.

Antiguamente para establecer las pautas terapéuticas se consideraba al niño como un adulto pequeño, hecho que a lo largo de la historia nos ha dejado casos graves de iatrogenia medicamentosa como la aparición de kernicterus por sulfamidas, el síndrome gris del recién nacido (RN) producido por cloranfenicol, sorderas desarrolladas en niños tratados con aminoglucósidos⁵⁵...etc. Ejemplos que evidenciaron la imposibilidad de extrapolar los datos conocidos provenientes de adultos, ya que existen eventos que solo aparecen en función de la maduración, el metabolismo, el crecimiento y el desarrollo⁵⁶⁻⁵⁹.

La población pediátrica se caracteriza por una amplia heterogeneidad que abarca las edades comprendidas desde el nacimiento hasta el adulto. En este sentido se clasifican según su edad⁵⁹ como: recién nacidos prematuros (RNPT), recién nacidos a término (RNT), lactantes, niños comprendidos entre los 2 y los 11 años de edad y adolescentes.

Dentro de la población pediátrica existe un grupo que, por sus diferencias fisiológicas, anatómicas y bioquímicas con el resto de los niños, tiende a tratarse de modo separado al resto, existiendo, en la mayoría de los hospitales unidades específicas para este tipo de paciente, separadas de las unidades pediátricas. Este es el paciente neonatal, que abarca a los

niños desde que nacen hasta el mes de vida. A su vez, el paciente neonatal suele estratificarse en cuanto a su edad gestacional en el momento de su nacimiento⁵⁹:

- **Recién Nacido Pretérmino o Prematuro (RNPT):** que incluye los RN cuya gestación finaliza antes de la semana 37 (menor o igual a 36 semanas y 6 días de gestación). Paciente cuyo estado de desarrollo es inmaduro y varía de modo significativo conforme lo hace su edad gestacional. Están principalmente afectadas las funciones hepática y renal, los niveles de proteínas (bilirrubina, albúmina y α 1-glicoproteína) y el estado de barrera hematoencefálica. Situación complicada generalmente por la presencia de patologías propias como el síndrome de dificultad respiratoria del RN por falta de surfactante pulmonar, ductus arterial, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, retinopatía del prematuro⁶⁰...etc.
- **Recién Nacidos a Término (RNT):** Niños nacidos entre 37semanas y 0 días hasta 41 semanas y 6 días de edad gestacional. Pese a que su estado es maduro en relación al del prematuro, existen multitud de factores que aún están en desarrollo o que se encuentran modificados y que afectan a la fisiología y farmacología del paciente.

Impicciatore⁶¹ realiza un meta-análisis de 17 estudios sobre las RAM en niños hospitalizados del que es difícil extraer datos concluyentes ya que analizaba estudios muy diferentes entre sí pero identificó que el 2.1% de las admisiones en hospitales infantiles se deben a RAM y estas se presentan en una incidencia aproximada de 9.5% en los niños hospitalizados. Otros autores detectan cifras algo superiores: el 2.9%⁶² de los ingresos pediátricos son producidos por RAM y el 15%⁵⁴ de los ingresos infantiles desarrollan RAM durante su hospitalización. Un estudio prospectivo⁶³ realizado en niños hospitalizados se identificó una incidencia de RAM del 16,6% y que esta aumentaba ligeramente en niños menores de 2 años de edad.

La infra-notificación de RAM que suele ocurrir a nivel hospitalario es especialmente frecuente en determinados servicios entre los que se encuentra pediatría⁶⁴. Se ha estimado que son notificados menos del 10% de todas las RAM graves, y el 2-4% de las no graves⁶².

FACTORES MODIFICADORES DEL EFECTO DE LOS MEDICAMENTOS EN EL NEONATO:

La vulnerabilidad del paciente tiene un papel importante en la aparición de EA⁶⁵. Los neonatos en conjunto (por su edad y estado de desarrollo) poseen unas características comunes especiales que aumentan su riesgo de sufrir y disminuyen su capacidad para tolerar RAM⁶⁶. En general, el paciente neonatal se caracteriza por ser inmaduro fisiológicamente y encontrarse en una etapa de desarrollo con constantes y rápidos cambios anatómicos, fisiológicos y bioquímicos. Las principales variaciones identificadas en la bibliografía publicada hasta el momento pueden resumirse en^{8, 67-79}:

- La función digestiva varía de forma importante a lo largo de esta etapa.
- El control del esfínter anal no es voluntario.
- A nivel muscular existen modificaciones adaptativas en el flujo sanguíneo, reducida masa e insuficiente contracción.
- La piel del niño posee un grado de hidratación más alto, el área de superficie corporal en relación al peso es mayor y el estrato corneo está escasamente desarrollado.
- La concentración total de proteínas séricas se encuentra disminuida y existen diferencias cualitativas en su composición.
- Persistencia de sustancias de la etapa fetal, transferidas por la madre o propias del RN.
- La composición corporal es diferente: mayor cantidad de agua y menor porcentaje de grasa.
- La Barrera hematoencefálica funcionalmente incompleta.

- El riñón es anatómica y funcionalmente inmaduro al nacer, la velocidad de filtración y el flujo sanguíneo renal es menor que en el adulto.
- Las rutas metabólicas están en desarrollo.
- El hígado neonatal se induce en forma más rápida que el del adulto.
- El estado de los receptores farmacológicos no se conoce con exactitud pero los estudios sugieren que difiere de lo descrito en adultos.

Estas diferencias se producen por la inmadurez fisiológica y el estado de crecimiento y desarrollo continuo que tiene lugar en esta etapa de la vida y que se traduce en cambios continuos en los parámetros farmacocinéticos y dinámicos que influyen en eficacia, toxicidad y régimen de dosificación⁷⁹⁻⁸⁶:

- Alteraciones Farmacocinéticas⁸⁷⁻⁸⁹:
 - Durante la etapa de absorción, generalmente, existe incertidumbre en la cantidad de fármaco que se absorbe y la velocidad con que lo hace. La absorción digestiva varía de forma importante a lo largo de esta etapa de la vida. El tiempo de contacto del fármaco con la superficie de absorción para la vía rectal es impredecible. Absorción intramuscular es errática. La biodisponibilidad sistémica de los fármacos administrados por vía percutánea aumenta.
 - En la distribución nos podemos encontrar problemas principalmente por las interferencias en el transporte y la modificación del volumen de distribución, además de una mayor afinidad de los fármacos por los tejidos.
 - La dificultad de eliminación y acúmulo conllevan toxicidad. Algunos fármacos se vuelven capaces de inducir su propio metabolismo y el de otras drogas.
- Diferencias Farmacodinámicas⁹⁰⁻⁹³:
 - Pueden ocurrir efectos paradójicos, sobre todo para aquellos fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central.
 - Hay reacciones que ocurren en el RN que no tienen lugar en otras

edades como por ejemplo la excitación producida por la administración de fenobarbital o la hipertermia maligna por anestésicos generales.

- Existe mayor sensibilidad a los efectos habituales (por ejemplo sintomatología extrapiramidal con los antieméticos del grupo de la metoclopramida).

Además de las variaciones físicas propias de la edad, confluyen en el RN otra serie de circunstancias relacionadas con el entorno asistencial que obligan a cambios en las pautas terapéuticas en lo relacionado a la utilización de fármacos.

La falta de desarrollo de fármacos específicos obliga a la utilización de medicamentos sin aprobación oficial o con poca información y de presentaciones para adultos, que exigen manipulación para poder administrarlos al RN. Cálculos complicados, medición de volúmenes muy pequeños, diluciones especiales, cortar o machacar comprimidos y mezclar fármacos con alimentos antes de su administración son procedimientos frecuentes en neonatología pero no avalados con datos de seguridad y eficacia. Además los aditivos, solubilizantes y excipientes que estos contienen pueden ser tóxicos en los RN⁸².

Las características ambientales de las unidades neonatales son diferentes en cuanto a iluminación, temperatura y humedad que el resto de las zonas del hospital por lo que la estabilidad de los componentes químicos puede variar⁶⁹.

Los RN son incapaces de comunicarse lo que añade dificultad a la identificación de RAM, los padres cobran un papel activo ya que, si se les proporciona la formación adecuada, facilitaran la información necesaria en su evaluación y prevención^{82, 94}.

En las unidades neonatales es frecuente encontrarse con niños gravemente enfermos, en un estado de desarrollo muy inmaduro o con enfermedades congénitas o crónicas; situaciones que van a requerir largos

periodo de estancia hospitalaria y tratamiento farmacológico⁹⁵⁻⁹⁸.

El riesgo de interacción también se ve aumentado por:

- Polifarmacoterapia^{84, 99, 100}: es frecuente el uso de fármacos intravenosos para los que se utilizan diluciones especiales sin información sobre compatibilidad química con otras sustancias. En dichas circunstancias se recomienda administrarlos de modo aislado por una vía exclusiva para ellos, sin embargo no siempre es fácil el acceso venoso en este tipo de pacientes impidiendo la separación física.
- Transferencia de sustancias materno-fetales⁶⁷: algunos fármacos administrados a la madre durante el embarazo pueden atravesar la placenta y desarrollar RAM e interacciones en el niño incluso después de su nacimiento.
- Traslado de sustancias durante la lactancia materna⁶⁷: existen medicamentos que tras su administración a la madre pasan a ser ingeridos por el niño a través de la ingestión de leche materna puesto que la utilizan como vía de eliminación, siendo así susceptibles de producir RAM e interacciones.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS RAM EN NEONATOLOGÍA:

En el caso de la población neonatal los problemas a menudo se manifiestan de manera inespecífica y/o generalizada⁸² encontrándonos con que el paciente es incapaz de hablar lo que dificulta aún más la identificación de las señales de alarma. La necesidad de entrenar a los profesionales sanitarios específicamente para el diagnóstico, manejo y prevención de las RAM, surge de que la mayoría de las veces son poco obvias e inespecíficas, además de no contar con la ayuda del paciente para identificarlas. Son precisos profesionales que lleven a cabo una monitorización intensiva y posean conocimientos para valorar la causalidad^{101, 102}.

Los estudios realizados en este área son antiguos o no cuantifican incidencia y prevalencia de las RAM en la población neonatal. Se ha identificado una tasa de potenciales EA relacionados con medicamentos aproximadamente 3 veces mayor en RN que en otros grupos de edad¹⁰³. Las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) experimentan un aumento significativo de errores de medicación reales y potenciales que en otras áreas de RN o generales. Sin embargo, solo una pequeña proporción de estos errores parecen conducir a una RAM^{98,104}.

La tasa de RAM aumenta exponencialmente con la exposición a 4 o más medicamentos¹⁰⁵. Estudios pediátricos observaron que el 15%-30% de los RN que recibieron más de 10 medicamentos experimentó al menos una RAM^{106, 107}.

Aranda¹⁰⁷, utilizando monitorización intensiva en una unidad neonatal, consiguió identificar 136 RAM analizando 200 pacientes en 1983. No obstante, desde entonces las características de las unidades neonatales y de los niños ingresados en ellas han variado sustancialmente.

USO DE MEDICAMENTOS FUERA DE FICHA TÉCNICA (FFT):

Generalmente los medicamentos se utilizan en las condiciones especificadas en su ficha técnica (FT), documento aprobado por la AEMPS que refleja las condiciones de uso autorizadas para el medicamento y la información científica esencial para los profesionales sanitarios.

La FT es fundamental para la autorización de comercialización de los medicamentos, sin embargo, existen circunstancias en las que se utilizan medicamentos comercializados sin seguir las instrucciones que aparecen en la FT. Estas circunstancias son denominadas a menudo por la expresión anglosajona “*off label*” o fuera de ficha técnica (FFT) y es una práctica común en la asistencia clínica¹⁰⁸.

La Ley 29/2006¹⁰⁹ posibilita la prescripción y aplicación de medicamentos no autorizados a pacientes no incluidos en un ensayo clínico con el fin de atender necesidades especiales de tratamientos de situaciones clínicas de pacientes concretos; lo que se conoce como uso compasivo, que según lo previsto en el Reglamento Europeo 726/2004¹¹⁰, sería de aplicación en enfermedades crónicas o gravemente debilitantes o aquellas que ponen en peligro la vida del paciente, y que no pueden ser tratadas satisfactoriamente con un medicamento autorizado y comercializado. En estas ocasiones los pacientes podrían acceder al medicamento previa autorización individualizada de la AEMPS. El uso en condiciones diferentes de las autorizadas estaba sujeto al régimen establecido para el uso compasivo de medicamentos en investigación.

En 2009 entró en vigor el Real Decreto 1015/2009¹¹¹ por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Este dispone que la utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su FT, tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. Además, se establecen los procedimientos específicos para cada una de estas situaciones, lo cual mejora las garantías para los pacientes y los profesionales. A la vez se simplifican los trámites administrativos¹¹², esta nueva normativa debe entenderse también como una salvaguarda legal de la práctica clínica, que protege legalmente al facultativo en su ejercicio profesional. Actualmente, la decisión sobre la conveniencia de utilizar fármacos FFT recae sobre el prescriptor sin necesidad de autorización previa por parte de la AEMPS.

En el caso de los medicamentos usados en pediatría, este tipo de práctica se vuelve habitual. Algunos estudios realizados en pediatría hospitalaria de la Unión Europea han estimado que el 50% de los fármacos

que se utilizan se emplean en condiciones diferentes a las autorizadas por las autoridades reguladoras, algunos artículos estiman que este porcentaje alcanza el 60 o 70%¹¹³⁻¹¹⁶.

Las causas de estas elevadas tasas son, básicamente, que al no existir datos de eficacia y seguridad en esta población, no existe aval que permita la autorización de comercialización del fármaco en indicaciones o poblaciones pediátricas y, por tanto, no se aconseja su uso^{117, 118}. La información disponible para el manejo de los fármacos no es tan amplia como cuando se prescribe un medicamento que esté autorizado para una indicación aprobada¹¹⁹. Los ensayos clínicos en niños conllevan dificultades reguladoras y clínicas por lo que el catálogo de fármacos disponibles es menor que para los adultos, sobre todo para los más pequeños^{119, 120}. Esto llevó a Harry Shirkey (1963) a denominar a la población pediátrica como “huérfanos terapéuticos”¹²¹.

Utilizar medicamentos FFT conlleva consecuencias legales, éticas, de incertidumbre en el efecto y riesgo de emplear dosis diferentes a las terapéuticas, con la consiguiente ausencia de eficacia y seguridad¹¹⁹⁻¹²².

Según una revisión de la bibliografía realizada en 2006¹²³ el grado de uso de FFT en pediatría es más alto en las unidades de cuidados intensivos y salas de oncología, en comparación con la atención primaria. Muchos autores verifican que en neonatología, la frecuencia del uso FFT es mayor que en el resto de poblaciones^{75, 116, 124-127}. Algunos trabajos calculan que este porcentaje alcanza un valor cercano al 65%¹²⁸⁻¹³⁰ aunque las cifras varían dependiendo del país en el que se realizan estos estudios ya que el desarrollo farmacoterapéutico varía según la legislación vigente. La tasa de medicamentos parenterales utilizados FFT ronda el 45 % siendo estos, sobretodo, pertenecientes a analgésicos, vasopresores y agentes hematológicos^{131, 132}.

Pese a las iniciativas europeas⁵⁹ y mundiales¹⁰² para promover el crecimiento de la investigación en la población pediátrica, los datos

demuestran que todavía hay un alto porcentaje de medicamentos FFT en neonatología¹³³.

En cuanto a lo específico en relación a la seguridad de los medicamentos en niños, la incertidumbre existente sobre el uso de muchos fármacos hace que exista un especial interés sobre si esta práctica conlleva un incremento de RAM^{119, 124, 134, 135}.

En la revisión realizada para el presente estudio se identificaron muchos autores que evaluaban el uso FFT en niños y con qué frecuencia esto predisponía a RAM, los datos fueron variables dependiendo de la definición que se daba al uso FFT de fármacos y el ámbito sanitario en el que se realizaba el estudio. Se reportó un aumento del riesgo de errores de medicación y RAM asociados a la prescripción de medicamentos FFT y no autorizados. Esto supuso un incremento de riesgo en el RN, que son más propensos a estar predispuestos debido a su inmadurez fisiológica¹³³. El porcentaje de prescripciones FFT que intervienen en una RAM osciló entre el 23 y el 60 %¹²³. El análisis de los motivos que principalmente conllevaron esta conducta fue relacionado con la dosis^{54, 134}, indicación o la edad¹³⁵.

Para evitar riesgos innecesarios la investigación debería orientarse hacia fármacos que causen RAM graves y su información sea insuficiente¹²³.

DESARROLLO DE FÁRMACOS EN EL NIÑO.

En niños, es necesario promover el uso racional de medicamentos ya que existe gran cantidad de fármacos que pese a encontrarse dentro de “lista de medicamentos esenciales”¹³⁶ definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se utilizan en niños sin estar aprobados para ellos¹³⁷. Desarrollar sistemas de Farmacovigilancia adaptados a las necesidades de este tipo de paciente es imprescindible para promover la seguridad en una población especialmente vulnerable¹⁰².

El Plan Nacional de Calidad¹³⁸, en su estrategia número 8 define la necesidad de mejorar la seguridad de los pacientes atendidos en los centros sanitarios, entendiendo por esta: la consecución de los mejores resultados en el paciente usando las mejores prácticas para la reducción o mitigación de los actos inseguros dentro del sistema sanitario. Especificando en su tercer objetivo la necesidad de implantar prácticas seguras por medio de, entre otros, la prevención de las RAM y los Errores de Medicación. Con tal fin se han desarrollado varios documentos, entre los que destaca la Recomendación de la OMS: Promover la seguridad del medicamento en niños¹⁰², que define como necesarias intervenciones específicas sobre farmacovigilancia en niños.

Tal y como indica la legislación vigente que regula esta materia se requiere investigación sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos en la población para la que estaban dirigidos y comercializados. Cuya finalidad sea mejorar la seguridad de los medicamentos para niños aumentando la investigación, desarrollo y autorización de medicamentos basados en experiencia pediátrica específica, sin someter a los niños a ensayos clínicos innecesarios. Por tanto, se requieren estrategias especiales para el desarrollo de medicamentos en los menores^{139, 140}.

La escasez de información específica para pediatría previa a la aprobación del medicamento es debida a la ausencia o escaso número de los ensayos clínicos realizados en niños, sin los que no se puede establecer ni la efectividad ni la seguridad de los tratamientos farmacológicos. Los problemas existentes en esta área^{6, 102, 129} se identifican en el diseño de los estudios (tamaño muestral generalmente escaso y falta de estratificación de la población), altos requisitos éticos y reguladores (obligación de no invasividad) y la dificultad para predecir a largo plazo los efectos sobre el proceso de maduración.

A pesar de estos problemas son necesarios estudios de eficacia para determinar los resultados en situaciones clínicas reales, y poder entonces comparar evidencias de daño con efectividad, por grupo de edad.

La respuesta a un fármaco en términos de eficacia y toxicidad varía ampliamente de un RN a otro, la variación interindividual en la respuesta al fármaco se ve muy afectada por el estado bioquímico del paciente en el momento de la terapia (interacción de factores genéticos y no genéticos) lo que aumenta el riesgo de RAM. Tanto es así que posiblemente el futuro de la terapia farmacológica en el RN estará en el uso de la metabolómica para la elección del fármaco adecuado en el paciente adecuado^{141, 142}.

Para garantizar que los nuevos medicamentos pediátricos y los ya comercializados estén plenamente adaptados a las necesidades específicas de los niños y suplir las carencias de investigación sobre este tipo de medicamentos, la Unión Europea aprobó a finales de 2006 un Reglamento¹⁴³ donde se desarrollan obligaciones, recompensas e incentivos para la industria farmacéutica en materia de investigación pediátrica. Este Reglamento crea un Comité Pediátrico en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), compuesto por expertos y representantes de pacientes, que se encarga de:

- Asesorar en cuestiones relacionadas con los medicamentos pediátricos.
- Emitir dictámenes sobre su calidad, inocuidad y eficacia.
- Evaluar y aprobar los planes de investigación pediátrica (PIP) (documento en el que han de basarse el desarrollo y la autorización de medicamentos pediátricos para demostrar la calidad, la inocuidad y la eficacia del medicamento para los niños).
- Examinar las ventajas que conlleven los estudios con niños y velar por que se eviten los estudios innecesarios.
- Elaborar listas de dispensas para medicamentos específicos, ya que hay ciertos medicamentos desarrollados para los adultos que no deben utilizarse en niños.

JUSTIFICACIÓN:

La incertidumbre de las terapias farmacológicas en pediátrica puede conllevar graves problemas, los más importantes, sin duda, se producen en el periodo neonatal. Como se ha señalado anteriormente, no es posible predecir las RAM que pueden tener lugar en niños basándose en las observadas en adultos. Tampoco tendríamos un pleno conocimiento de ellas a partir los resultados de los ensayos clínicos realizados específicamente en niños, ya que el tamaño muestral se define en función de los objetivos de eficacia, por lo que es improbable que detectemos RAM de baja frecuencia pero que pueden ser suficientemente graves para modificar la relación beneficio/riesgo del producto. En el caso de los RN la situación es más compleja. Los ensayos clínicos específicos para RN son aún más escasos, por lo que el nivel de incertidumbre es todavía más alto.

Los datos disponibles sobre la frecuencia de RAM en niños RN son poco concluyentes, y además son extremadamente escasos los estudios que tienen como objetivo los niños menores de un mes hospitalizados. Por otro lado, junto a la falta de pruebas empíricas, son otros muchos los motivos que justifican la necesidad de describir, monitorizar el tratamiento farmacológico en el RN e intentar caracterizar sus consecuencias negativas:

- Coexistencia de muchos de los factores de riesgo para el desarrollo de RAM, entre los que destaca alta frecuencia de uso de medicamentos FFT. Es necesario identificar las indicaciones en las que se están utilizando realmente los medicamentos en pediatría, así como las formas de dosificación.
- Dificultad en el diagnóstico de RAM, debido principalmente a la inespecificidad de síntomas, incapacidad del paciente para expresarse y patología propia.
- Población con largas expectativas de vida, en los que los medicamentos pueden tener un impacto específico sobre el proceso de desarrollo y maduración.

Debido a todo esto es imprescindible incrementar la información disponible sobre la utilización de medicamentos en general y las RAM en particular de la población neonatal, así como comunicar esta información a los profesionales sanitarios y pacientes.

En este sentido y como resumen, podemos afirmar que en neonatología tiene lugar un extenso uso de medicamentos pero que, pese a su magnitud, no se conocen bien sus características ni sus efectos (en términos de beneficios clínicos y de efectos indeseables). El propósito de este estudio es analizar la importancia de estos aspectos para mejorar el seguimiento de seguridad de los medicamentos para RN y describir lo que ocurre realmente en una unidad neonatal en cuanto a utilización de fármacos y sus RAM.

OBJETIVOS

Principales:

- 1.-Cuantificar la frecuencia de RAM en RN hospitalizados.
- 2.-Caracterizar las RAM que tienen lugar en una unidad de neonatología.
- 3.-Cuantificar la utilización de medicamentos FFT en RN hospitalizados.
- 4.-Caracterizar la utilización de medicamentos FFT que tiene lugar en una unidad de neonatología.

Secundarios:

- 1.- Identificar los factores de riesgo para el desarrollo de RAM en RN.
- 2.- Evaluar el impacto de la utilización de medicamentos FFT en los RN hospitalizados sobre la aparición de RAM.
- 3.- Evaluar el impacto de las RAM en los RN hospitalizados sobre la duración de la estancia hospitalaria
- 4.- Evaluar el impacto de la utilización de medicamentos FFT en los RN hospitalizados sobre la duración de la estancia hospitalaria.

METODOLOGÍA

1. DISEÑO:

Estudio descriptivo prospectivo sobre las reacciones adversas a medicamentos (RAM) y las prescripciones fuera de ficha técnica (FFT) ocurridas en una unidad de hospitalización neonatal.

Se efectuó a través de un programa de monitorización intensiva que recogía la información pertinente de una cohorte de neonatos por medio de protocolos estructurados, revisión de historias clínicas y entrevistas directas a los padres del paciente y al profesional responsable de este.

2. POBLACIÓN:

La población diana a la que va dirigida este estudio es a los neonatos hospitalizados. El estudio se lleva a cabo en la Unidad de Cuidados Neonatales del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Hospital nivel III b que, durante la duración de la recogida de datos, constaba con una capacidad de 11 camas de pacientes críticos (UCIN) y 20 de cuidados intermedios (CM).

– Selección de Pacientes:

El reclutamiento de los pacientes se realizó de modo consecutivo desde 30 de mayo de 2012 al 24 de Mayo de 2013, a partir de la fecha de inicio del estudio, se incorporaron paulatinamente al estudio los pacientes en el momento que ingresaban hasta que se completó el tamaño muestral. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que ingresaban en el servicio de neonatología, y se realizaba su seguimiento desde el momento del ingreso hasta la fecha de alta. Considerándose alta el momento en que dejaba de pertenecer a los pacientes atendidos por el Servicio de Neonatología (alta a su domicilio, traslado a otra unidad asistencial diferente de neonatología, otro hospital o centro socio-sanitario y exitus).

Si el paciente se trasladaba dentro de la unidad (de UCIN a CM, y viceversa) se continuaba su seguimiento.

– **Criterios de Inclusión/exclusión:**

*Criterios de Inclusión:

Se incluyeron todos los pacientes que ingresaban en la Unidad, independientemente de la procedencia, tiempo de estancia, patología y número de medicamentos pautados; siempre y cuando se obtuviera el consentimiento de los padres del paciente para la utilización de sus datos.

*Criterios de Exclusión:

No se incluyeron en el estudio aquellos pacientes de los que al ingreso no se tenía conocimiento completo de la medicación que se le había administrado al RN hasta ese momento.

– **Tamaño Muestral:**

El tamaño muestral se calculó partiendo de la incidencia de RAM detectadas en unidades de características similares (27%-30%)^{49, 144}. Se realizó el cálculo del tamaño muestral definiendo error alfa de 5% y una precisión de +/- 5%, utilizando el programa granmo 7.0 asumiendo un 5-10% de pérdidas se obtiene un total de 303-323 neonatos.

3. DEFINICIONES:

Reacción Adversa a Medicamentos (RAM)¹: Cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, de tal manera que incluye así las RAM derivadas de cualquier uso al margen de los términos de la autorización de comercialización, abuso y errores de medicación.

Uso de Medicamentos FFT¹¹: el uso fuera de las condiciones autorizadas para la comercialización en España de dicho medicamento y, por tanto, reflejadas en la FT aprobada y publicada por la AEMPS.

4. RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN:

Tras el ingreso del niño en la Unidad se le otorgaba al paciente un código de 3 cifras que corresponde a su orden cronológico de ingreso desde la fecha de inicio del estudio.

Previo al inicio de la recogida de datos del paciente y en el momento en que la situación clínica del paciente permitía un acercamiento a los padres sin riesgo de interrumpir su cuidado, se establecía un primer contacto con ellos en el que se les informaba de las características y finalidad del estudio, así como, de la necesidad de utilización de sus datos en la realización del mismo. Tras la exposición oral, se les entregaba una Hoja de Información (Anexo 1) que recogía por escrito todos los aspectos necesarios para entender el estudio. Posteriormente se les solicitaba consentimiento expreso oral para llevarlo a cabo, de acuerdo a lo previsto en la ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal¹⁴⁵. Cuando dicho consentimiento era positivo, se reflejaba en la Historia Clínica del paciente y se iniciaba la recogida de datos.

- Sistemática de recogida de datos:

La recogida de información del paciente se llevó a cabo por profesionales sanitarios (equipo médico y de enfermería) cualificados y especialmente entrenados en farmacovigilancia y neonatología.

Con la finalidad de facilitar esta labor, optimizar la calidad de la información recogida, así como evitar pérdida de datos se diseñaron formularios y elaboraron protocolos de actuación para la recogida de datos y análisis de eventos.

- **Formularios:**

1. Anamnesis Farmacológica (Anexo 2). Dicho formulario se diseñó de modo que permitiera codificar a los pacientes para una correcta protección de datos sin que perdieran su identidad para que fuese posible

acceder al paciente (o a su historia clínica) en caso de que se identificase una RAM susceptible de tratamiento, comunicación a los padres o, bien, para completar información.

Los datos necesarios para la codificación del paciente (cama y fecha de ingreso) se completaban para todo paciente que ingresaba en la unidad.

En cuanto era posible se informaba a los padres y se pedía permiso para la inclusión del paciente en el estudio, de acuerdo a lo previsto en la ley 15/1999 de Protección de Datos Personales¹⁴⁵:

- Si este era negativo, el formulario se destruía de forma segura.
- Si la respuesta era positiva, se incluía al paciente y se cumplimentaba el resto de la información contenida en dicho formulario.

Los datos se recogieron de la historia clínica (del niño y de la madre) y se completaron mediante entrevista directa con los padres del paciente, solo cuando fue necesario se contactó directamente con los profesionales que habían intervenido en el cuidado del paciente hasta el momento del ingreso.

La anamnesis farmacológica constaba de 1 hoja dividida en 3 partes, donde figuraban:

1.1. Datos administrativos de filiación e identificación del paciente:

- Número de Historia Clínica: NHC, necesario para la posterior obtención del GRD al que pertenecía el paciente desde el sistema informático y, así, poder clasificarlo.
- Nombre y apellidos: que constaban en los datos de filiación.
- Código identificativo del paciente para este estudio: constó de 3 cifras y correspondió al número de orden de entrada en el estudio. El primer paciente incluido fue 001, el segundo 002 y así consecutivamente. Este código lo identificó en todos los

documentos del estudio.

- Cama ingreso: cama que se le asignó en el momento del ingreso.
- Cama traslado: cama a la que se trasladó (solo si esto sucedió).
- Fecha de ingreso: día que el paciente ingresó en la Unidad.

Una vez recopilados todos los datos reseñados y tras haberse asegurado de que la codificación del paciente era correcta, se rasgaba el documento por la línea de puntos, separándolo del resto y almacenando los datos identificativos en un lugar seguro al que solo el investigador principal podía acceder. Quedando así la información del paciente completamente disociada y sus datos protegidos y anonimizados.

1.2. Datos generales del paciente

- Código paciente: que coincidirá con Código identificativo del paciente para este estudio.
- Edad: en días de vida.
- Edad gestacional al nacimiento: en semanas de gestación.
- Sexo: varón o mujer.
- Peso: en gramos.
- Talla: en centímetros.
- Perímetro craneal: en centímetros.
- Motivo de Ingreso: diagnóstico que motiva el ingreso del niño en Neonatología.
- Motivo de alta
 - Domicilio fin de cuidados.
 - Traslado a otra unidad asistencial.
 - Alta voluntaria.
 - Exitus.
 - Traslado a otro centro socio-sanitario.
- Fecha de alta: día en que deja de considerarse paciente de Neonatología.

1.3. Historia farmacológica del paciente donde se reseña:

- Nombre del medicamento.
- Principio activo: todos los medicamentos se agrupan según el principio activo.
- Código ATC: clasificación del fármaco según Sistema de Anatómico, Terapéutico, Químico. Código alfanumérico que recoge sistema sobre el que actúa, efecto farmacológico, indicaciones terapéuticas y estructura química del fármaco. Se obtuvo del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) ¹⁴⁶.
- Intervalo de administración.
- Dosis.
- Vía de administración:
 - Digestiva: oral, sublingual, gastroentérica o rectal.
 - Parenteral: subcutánea, intravenosa e intramuscular.
 - Respiratoria: nasal, inhalada o intratraqueal.
 - Efecto local: tópica, oftálmica y ótica.
 - Otras
- Fecha de inicio de tratamiento.
- Fecha de fin de tratamiento.
- Motivo de prescripción: causa que, según el evolutivo clínico del paciente, motivó la prescripción del fármaco.

Debido a las características especiales de este tipo de paciente en la Anamnesis Farmacológica se reflejaba la información de los fármacos consumidos por el paciente hasta el momento del ingreso incluso si procedía directamente desde el paritorio.

2. Monitorización Intensiva de Pacientes (Anexo 3): formulario específico por el cual se obtienen todos los datos sobre la estancia en el Servicio del paciente. Para todos aquellos pacientes incluidos en el estudio, los días posteriores al ingreso y durante toda su estancia en la Unidad, se realizó un

seguimiento del tratamiento farmacológico y de la evolución del estado general del paciente. Por ello, este formulario consta de 2 partes:

2.1. Información sobre el *tratamiento farmacológico* del paciente, que se modificaba en cuanto que lo hacían las prescripciones y/o administraciones farmacológicas del paciente y que contiene la información referida a:

- Nombre del medicamento.
- Principio activo: todos los medicamentos se agrupan según el principio activo que sea su principal componente.
- Código ATC del fármaco según el CIMA.
- Intervalo: tiempo que transcurre entre cada administración del fármaco.
- Dosis prescrita del fármaco.
- Vía por la que se administra el fármaco:
 1. Digestiva: oral, sublingual, gastroentérica o rectal.
 2. Parenteral: subcutánea, intravenosa e intramuscular.
 3. Respiratoria: nasal, inhalada o intratraqueal.
 4. Efecto local: tópica, oftálmica y ótica.
 5. Otros: especificar.

Si variaba algún parámetro de los anteriormente citados, se consideraba la suspensión de esa pauta y se reflejaba una nueva.

- Fecha inicio de la prescripción.
- Fecha fin de la prescripción.
- Motivo de prescripción: se identifica en la historia clínica del paciente problema o el diagnóstico que motivan la prescripción.

2.2. *Observaciones / Evaluación del Paciente*: completado al final de cada turno y cada día que el paciente permaneció ingresado por el profesional sanitario que fuera responsable del niño durante ese turno; Si se consideraba que no había ocurrido ningún cambio reseñable se especifica “sin incidencias”.

Todos los días un monitor revisó los formularios y cotejó/completó la información que ellos contenían por medio de revisión de la historia clínica del paciente, la entrevista con los profesionales implicados en su cuidado y los padres.

3. Descripción de Reacciones Adversas (Anexo 4). Cuando el monitor o cualquiera de los profesionales implicados en el cuidado del niño sospecharon que un suceso adverso ocurrido en el paciente podía ser producido por uno de los fármacos administrados a este, se le otorgaba un código al evento (coincidente con el orden cronológico de aparición del episodio en la unidad) y recogía la información pertinente según las pautas establecidas por el equipo de trabajo.

❖ Aparición:

- Fecha
- Hora

❖ Fin:

- Fecha
- Hora

❖ Servicio: lugar, dentro de la Unidad asistencias en el que ha tenido lugar el episodio especificando CM o UCIN.

❖ Reacción: RAM.

❖ Descripción clínica del acontecimiento con datos.

- subjetivos (síntomas)
- objetivos (signos)
- complementarios (de laboratorio)

❖ Presentación:

- Gradual: el origen del evento es una desviación leve de la normalidad pero conforme pasa el tiempo se magnifica hasta convertirse en un problema mayor.
- Aguda: el evento debuta sin que el paciente haya sufrido previamente una desviación en este sentido.
- Desconocida: se relaciona el suceso con fármacos con posterioridad a su inicio y, además, no se puede tener información de cómo este se inició y evolucionó hasta el momento en el que se analiza.

❖ Duración de la reacción: periodo de tiempo comprendido desde que aparece el evento hasta que finaliza o se normaliza. (fecha aparición - fecha fin).

- Menos de 1 día.
- Más de 1 día pero menos de 1 semana.
- Más de 1 semana.

❖ Aparato o sistema sobre el que aparece la reacción:

- Cardiocirculatorio: Corazón y vasos sanguíneos.
- Sistema nervioso: Central y Periférico.
- Respiratorio: pulmones y vías respiratorias.
- Órgano de los sentidos: alteraciones de la vista, el olfato, el gusto, tacto o el oído.
- Hematológico: trastornos de la sangre, sistema linfático e inmunológico.
- Endocrino/metabólico: alteraciones iónicas y hepatobiliares.
- Digestivo: trastornos gastrointestinales.
- Genitourinario: sistema renal y urinario.
- Piel y mucosas
- Locomotor: alteraciones musculo-esqueléticas.
- Lugar de administración: lesiones o alteraciones producidas por contacto del fármaco en la zona donde se administra (flebitis, quemaduras...etc.).
- Generales: mal estar general, infección, fiebre y shock.

❖ Intensidad de la RAM:

➤ Subjetiva: valorada según las recomendaciones de la asociación española de Pediatría¹⁴⁷: grado de incomfortabilidad del paciente observado por el personal sanitario y/o los padres en relación a las respuestas fisiológicas (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión intracraneal, tensión arterial, saturación de oxígeno, Náuseas y vómitos, Midriasis, flujo sanguíneo periférico) y conductuales (Llanto, Insomnio y Agitación) de los neonatos a los estímulos desagradables. Considerándose:

- Asintomática: constantes vitales dentro de los límites habituales del paciente, no náuseas ni vómitos, pupilas normocóricas, piel normoperfundida, tranquilo, dormido y relajado.
- Molesta: variación de las constantes vitales del RN según los valores habituales en él, restos gástricos, bocanadas, pupilas ligeramente dilatadas, ligera vasoconstricción periférica, inquieto, sueño escaso o irritable a la manipulación.
- Intolerable: desviación de constantes vitales de los rangos de normalidad establecidos para este índice de edad, vómitos, midriasis, piel pálida y fría, llanto inconsolable, insomnio y tensión muscular.

➤ Objetiva: utilizando el método de Venulet³⁹, que diferencia las reacciones en:

- Leve: no complica la enfermedad primaria, no requiere tratamiento, el medicamento no debe ser suspendido
- Moderada: existen síntomas y signos claros, no están afectados sistemas orgánicos vitales.
- Grave: fallecimiento o existencia de riesgo vital, disminución de expectativas de vida del paciente.

❖ Fármaco que se consideró responsable

❖ Frecuencia teórica: incidencia descrita para la RAM en ese fármaco, obtenida a partir de lo definido en la FT y/o revisión bibliográfica de la literatura publicada, considerándose:

- Frecuente: se ha definido que ocurre en más de un paciente de cada 10 que son tratados con este fármaco.
- Ocasional: ocurre entre 1 y 10 casos de cada 100 tratamientos con éste fármacos.
- Rara: aparece entre 1 y 10 casos de cada 1000 pacientes tratados con el fármaco
- Muy Rara: su frecuencia se encuentra entre 1 de cada 1000 y 1 de cada 10000 tratamientos.
- RAM que se han observado en una frecuencia menor de un caso cada 10000 tratamientos o que no existen suficientes datos para estimar su frecuencia.
- No descritas anteriormente.

❖ Patogenia:

- Clasificación según Rawlins y Thompson³¹:
 - Tipo A (*augmented*) o farmacológicas: RAM esperadas de acuerdo al espectro de acción del medicamento.
 - Tipo B (*bizarre*) o raras: aquellas que no se ha identificado que guarden relación con el espectro de las acciones del medicamento.
- Clasificación según el Mecanismo de Producción que se sospeche.
 - Idiosincrasia Metabólica: En el contexto de las RAM el término de idiosincrasia específica “del paciente”, por lo que la RAM que se sospecha producida por idiosincrasia metabólica es la que se imputa al metabolismo propio del paciente.
 - Efecto Farmacológico: reacción identificada dentro del espectro de acción del fármaco a dosis terapéuticas.
 - Sobredosificación: reacción identificada dentro del espectro de acción del fármaco a dosis superiores a las terapéuticas.
 - Hipersensibilidad alérgica: suelen ser de causa inmunológica, y pueden deberse a cualquiera de los mecanismos propios de las reacciones inmunes. Se incluyen dentro de este apartado las reacciones de hipersensibilidad, que ocasionan alergia a los medicamentos y sintomatología característica de reacción inmunológica (fiebre, erupciones cutáneas, alteraciones

hematológicas, angioedema, shock anafiláctico, alteraciones respiratorias, enfermedad del tejido conectivo...etc.).

- Interacción: RAM causada por la acción de un fármaco cuando se administra conjuntamente a otra sustancia.
 - Otros o desconocido: cuando la RAM no era explicable por ninguno de los motivos anteriormente expuestos.
- ❖ Factores que pueden haber favorecido la aparición: descripción en forma de texto de todo aquello que el profesional considere ha podido influir en que se desarrolle la RAM.
- ❖ Causas alternativas distintas a medicamentos que el profesional cree que podrían haber causado la reacción.
- Para conocer las repercusiones de lo acontecido se prestó atención a la ocurrencia de:
- ❖ Producción de Secuelas.
 - ❖ Necesidad de Tratamiento.
 - ❖ Necesidad de Reducción de dosis.
 - ❖ Necesidad de Suspensión de tratamiento.

- **Evaluación de la causalidad:**

1. Evaluación de sospechas de RAM: Cada vez que se genera un formulario de descripción de RAM, el conjunto de monitores analiza la Imputabilidad, es decir, determina el grado de causalidad estableciéndose la relación causa-efecto entre el acontecimiento y el fármaco administrado, para lo que se utilizó:

1.1. Algoritmo de Naranjo y Cols³⁸. (Anexo 5), método rápido, eficaz y de baja complejidad, compuesto por 10 preguntas:

- ✓ ¿Existen estudios previos acerca de ésta reacción?
- ✓ ¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento?

- ✓ ¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o bien se administra un antagonista específico?
- ✓ ¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el medicamento?
- ✓ ¿Existen causas alternativas (distintas a medicamentos) que podrían haber causado la reacción?
- ✓ ¿Aparece la reacción de nuevo al administrar un placebo?
- ✓ ¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones conocidas como tóxicas?
- ✓ ¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis, o menos severa cuando la dosis disminuyó?
- ✓ ¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?
- ✓ ¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?

En cada una de ellas se establece una puntuación que oscila entre +2 y -1, en función de que la respuesta sea afirmativa, negativa o no se conozca el dato. La suma total de las puntuaciones nos revelará si la Imputabilidad de esa RAM a ese fármaco es:

- Cierta > 9
- Probable 5-8
- Posible 1-4
- Dudoso <1.

1.2. Método de Karch y Lasagna modificado³⁷ (Anexo 6): Método estructurado donde se analizan varios aspectos:

- ✓ Secuencia temporal: ¿Cómo fue el intervalo de tiempo entre la toma del medicamento y la aparición de la reacción?
 - Compatible: aparece tras la administración del fármaco
 - Compatible no coherente: aparece tras la administración del fármaco pero no es coherente con la farmacocinética del medicamento.

- No hay información: no se conoce momento exacto del inicio de la RAM y/o tratamiento
- Incompatible: el inicio de la RAM no es compatible con la toma del fármaco.
- RAM aparecida tras la retirada del fármaco.
- ✓ Plausibilidad o conocimiento previo: ¿El acontecimiento es un efecto adverso conocido del fármaco?
 - RAM bien conocida: definida en FT.
 - RAM conocida con referencias ocasionales en la bibliografía existente.
 - RAM desconocida.
 - Existe información en contra de la relación.
- ✓ Efecto de la retirada del fármaco: ¿Se ha suspendido la medicación? ¿Mejóro el paciente después de la suspensión del fármaco?
 - Lo RAM mejora.
 - La RAM no mejora.
 - No se retira el fármaco y la RAM no mejora.
 - No se retira el fármaco y la RAM mejora.
 - No hay información de cuando finalizo la RAM o el tratamiento.
 - RAM mortal o irreversible.
 - Sin retirar el fármaco la mejora por tolerancia.
 - Sin retirar el fármaco la mejora con el tratamiento.
- ✓ Efecto de la reexposición: ¿Ha habido reexposición? ¿Reapareció la reacción con la reexposición al fármaco?
 - Positivo: existe reexposición y reaparece la RAM.
 - Negativa: existe reexposición pero no aparece la RAM.
 - Sin datos: No existe reexposición.
 - RAM mortal o irreversible.
 - Reacción similar con otra especialidad farmacéutica.
 - Reacción similar con otro fármaco.

- ✓ Causas alternativas: ¿Puede ser explicado el acontecimiento por otro fármaco administrado o por el cuadro clínico del paciente?
 - Existe una explicación alternativa más verosímil.
 - Existe una explicación alternativa de igual o menos verosímil.
 - No hay información para establecerla.
 - Hay información suficiente para descartarla.
- ✓ Además se tiene en cuenta factores contribuyentes y exploraciones complementarias.

Cada una de estas afirmaciones posee una puntuación que oscila entre -3 y +3, la suma total de las puntuaciones nos revelará si la Imputabilidad de esa RAM a ese fármaco es:

- Improbable < 0
- Condicional = 1-3
- Posible = 4-5
- Probable = 6-7
- Definida > 8

Cuando existía duda entre dos medicamentos como posibles causantes de la reacción, se realizaban los algoritmos para ambos medicamentos por separado y se considerará causante el fármaco de mayor puntuación. Si la puntuación era idéntica, se analizaba el mecanismo de acción:

- RAM tipo A: ambos pueden ser responsables de la reacción por interacción farmacodinámica.
- RAM tipo B: se imputa al fármaco que según los datos publicados sea el que más probablemente lo cause.

Para el análisis de los resultados del presente trabajo se excluyeron aquellas RAM en las que al menos uno de los 2 métodos de imputabilidad utilizados puntuaba como dudoso o improbable puesto que se consideró que su baja relación con el fármaco no aportaba información válida y evidente para nuestro objetivo.

- **Análisis de Uso de Medicamentos FFT:** cada vez que ocurría una nueva prescripción en el paciente, el equipo la analizaba con el fin de identificar si el uso estaba reflejado en la FT del medicamento prescrito. Considerándose “FFT” cuando se identificaban condición de uso diferente a las especificadas en la FT aprobada y publicada por la AEMPS¹⁴⁶.

Se consideró que la medicación SI se utiliza en condiciones FFT cuando:

1. El grupo de edad del paciente no aparece reflejado en la FT o aparece como contraindicación. Dentro de esta posibilidad se han identificado diferentes situaciones que conllevan modificaciones en la interpretación que se hace del uso del fármaco. Por ello se ha considerado necesario hacer una subdivisión:

- 1.1. Medicamentos con CONTRAINDICACIÓN EXPRESA, agrupa aquellos en cuya FT aparece:

- Contraindicado o especificado que no está indicado en paciente neonatal, RN, niños pequeños, población menor de 1 mes de vida o en la patología que sufría el paciente en el momento de la prescripción.
- Especificado que su uso está restringido a cualquier población que no incluye al RN pese a que si existen datos para este tipo de población.
- Expresa que contiene sustancias que no deben administrarse o usarse en paciente neonatal, RN, niños pequeños o población menor de 1 mes de vida.
- Advertencias y Precauciones por las cuales no debe administrarse a neonatos, RN, niños pequeños o población menor de 1 mes de vida. También se incluyeron los que se especifica que su uso en este paciente solo se efectuará en casos que comporten riesgo vital y no se daba esta circunstancia.

1.2. Medicamentos NO ADAPTADOS AL PACIENTE PEDIÁTRICO: aquellos cuya FT solo refleja el uso en adultos y/o ancianos, nada relativo a la población pediátrica.

1.3. Medicamentos NO ADAPTADOS AL PACIENTE NEONATAL pero en su FT:

- Describe uso en niños en general o población pediátrica.
- Especifican dentro de advertencias y precauciones el uso en Pediatría.
- Dentro del uso en pediatría diferencia en otros subgrupos (menores 12 años, menores de 40 kg) pero no existen datos específicos de la población neonatal.
- Especifica que los datos disponibles en población pediátrica son limitados.

1.4. Medicamentos APTOS para el paciente pediátrico pero con EXCEPCIONES que comprende el neonato:

- En posología: solo referencian niños mayores de 1 mes o 10 kg de peso.
- En posología especifica que no se recomienda en niños menores de 1 mes o 10 kg de peso.

1.5. Evidencia de AUSENCIA O INSUFICIENCIA DE DATOS que avalen su uso en neonatología, su FT especifica:

- No se ha establecido seguridad ni eficacia en niños. No existen datos en niños menores de 1 mes (o edad que comprenda esta población).
- No hay datos suficientes que avalen recomendaciones de dosificación para su uso en población neonatal y/o pediátrica.
- No está recomendado para uso en niños debido a la ausencia de seguridad y eficacia.
- Se disponen de pocos datos que avalen su posología en neonatos.

- Datos de seguridad y eficacia en niños son insuficientes por tanto no se recomienda.
- No se han hecho estudios apropiados sobre la relación de los efectos y la edad o no se haya llevado a cabo ningún estudio controlado en pediatría.
- La experiencia clínica en pediatría es limitada, por lo que no se recomienda el uso.

2. Los intervalos de administración pautados:

- Varían en +/- 1 hora de los fijados para ese medicamento en la autorización.
- Perfusión continua no reflejada y/o no indicado dentro de las posibilidades posológicas para la situación descrita (edad y patología).
- Dosis única o bolo no reflejado y/o no indicado dentro de las opciones de posología para esa situación (edad y patología).
- Dosis múltiple no reflejada y/o no indicado dentro de las opciones de posología para la situación descrita (edad y patología).
- Duración total del tratamiento +/- 2 días de la establecida en la FT.

3. La dosis:

- Diaria total prescrita difiere un 50% de la reflejada en la FT para la situación del niño.
- Única (requiere una sola administración) diferente a las especificadas en FT.
- Ausencia de dosis de carga cuando es precisa según FT.
- Supera las dosis máximas permitidas.
- Es inferior a dosis mínimas eficaces.

4. La vía de administración utilizada es diferente a las reseñadas dentro de la ficha oficial del medicamento. También se incluyen aquellos medicamentos en cuya FT se especifica que su uso está restringido a una vía de administración diferente a la que se está utilizando.

5. El problema o el diagnóstico que motivaron su prescripción (identificado en el evolutivo clínico del paciente) no se encuentra entre las indicaciones expresadas en la FT del medicamento.

6. Fórmulas magistrales :

- Fórmulas magistrales suministradas por el servicio de farmacia y que por tanto carecen de FT.
- Diluciones especiales realizadas por los profesionales de la unidad que hacen que la cantidad administrada no sea equivalente a la dosis recomendada por FT.
- Presentación farmacológica que precisa de manipulación para poder ser administrados al paciente neonatal y la FT especifique que no se puede hacer (comprimidos y volúmenes en que 0,1 ml sea que la dosis a administrar).

Tras chequear toda esta información, comparando la FT del medicamento con la prescripción realizada al paciente, se clasificaba ese fármaco como FFT (si/no) y se identificaba el motivo que convertía esa prescripción en un uso FFT.

- **Análisis de Uso de Medicamentos según Neofax®:**

Todas aquellas prescripciones identificadas como FFT se sometieron a un segundo análisis para lo que comparó la prescripción realizada con la información existente en “Neofax®”¹⁴⁸.

Neofax® es el manual de tratamientos farmacológicos en neonatología más importante y de referencia en las unidades de cuidados neonatales de todo el mundo. En él se describen más de 180 sustancias y recoge como prescribir correctamente, calcular la dosis, formular y administrar los medicamentos esenciales y la nutrición parenteral para los niños. Su contenido está basado en revisiones bibliográficas y publicaciones científicas específicas de Neonatología, a nivel mundial, actuales y siempre con niveles de evidencia altos.

Se consideró que uso fuera de Neofax® (FNF) cuando al comparar la prescripción con la ficha publicada para ese medicamento en Neofax®:

1. El medicamento no estaba incluido en el manual.
2. Los intervalos de administración pautados diferían de los recomendados.
3. La dosis no coincidía con la posología recomendada.
4. La vía de administración que se utilizaba era diferente a la referenciada.
5. El problema o el diagnóstico que motivaron la prescripción no se encontraba entre las indicaciones recogidas.

Tras chequear toda la información, se clasificaba ese fármaco como uso FNF (si/no).

5. PROCESAMIENTO DE DATOS:

- PROCESAMIENTO PRIMARIO DE LA INFORMACIÓN:

Toda la información recogida se codificó y almacenó en una base de datos diseñada específicamente para que permitiera obtener una matriz de datos relacionada con nuestras variables.

La base de datos se ha diseñado en el programa Access donde los datos de cada paciente se agrupaban en diferentes tablas:

- Datos antropológicos y sociodemográficos del Paciente: datos procedentes del formulario Anamnesis Farmacológica.
- Codificación Paciente: datos procedentes del formulario Anamnesis Farmacológica.
- Antecedentes farmacológicos del paciente: Fármacos consumidos por el paciente antes de su ingreso. Datos procedentes del formulario Anamnesis Farmacológica.
- Historial farmacológico del paciente: Medicamentos consumidos por el paciente durante su ingreso. Datos procedentes del formulario Monitorización Intensiva de Pacientes.
- Análisis de RAM identificadas durante el estudio: datos procedentes del formulario de Descripción de Reacciones Adversas y del análisis realizado por el equipo investigador.
- Análisis de uso FFT: datos procedentes directamente del análisis realizado por el equipo investigador.
- Análisis de uso según Neofax®: datos procedentes directamente del análisis realizado por el equipo investigador.

Además el programa permitía establecer relaciones entre las diferentes tablas que facilita el manejo y análisis de los datos y asegura el anonimato del paciente puesto que los datos identificativos solo se reflejaban en una de las tablas y en el resto solo aparecía el código. Las relaciones establecidas para que esto fuera posible se muestran en el gráfico 2.

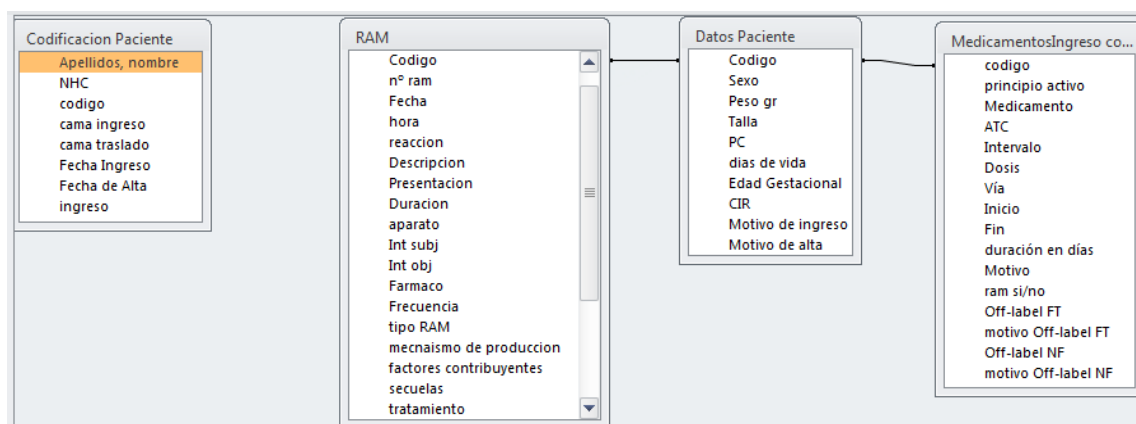


Gráfico 2: Relaciones establecidas entre las tablas que componían las bases de datos para asegurar la protección de datos del paciente.

- Tablas: en cada una de las tablas se tabuló la información pertinente de modo que se unificará lo máximo posible los datos que estas contenían, así optimizar el posterior análisis estadístico. Los criterios/estándares establecidos para ello fueron:
 - **Datos antropológicos y sociodemográficos** del Paciente que contiene la información codificada del siguiente modo:
 - Código: número de tres cifras que coincidirá con Código identificativo del paciente para este estudio.
 - Días: edad en número de días de vida del paciente.
 - Edad gestacional: número entero de semanas de edad gestacional al nacimiento.
 - Sexo: varón = v y mujer = m
 - Peso: número entero de tres o cuatro cifras reflejo del peso del paciente en gramos.
 - Talla: número entero de dos cifras en centímetros.
 - PC: perímetro craneal nº de dos cifras en centímetros.
 - CIR: relacionando la edad gestacional con el percentil del peso, se clasificó al paciente como crecimiento intraútero retardado (CIR) si se encontraba por debajo del percentil 10 o peso adecuado para su edad gestacional (PAEG). Se refleja:
 - Si = Crecimiento Intraútero Retardado.
 - No= Peso Adecuado para su Edad Gestacional.

- Motivo de Ingreso codificado según OMS¹⁴⁹.
 - Motivo de alta codificado según:
 1. Domicilio fin de cuidados.
 2. Traslado a otra unidad asistencial.
 3. Alta voluntaria.
 4. Exitus.
 5. Traslado a otro centro socio-sanitario.
 - GRD¹⁵⁰: código de tres cifras obtenido gracias al sistema de documentación clínica del hospital que codifica a los pacientes teniendo en cuenta el grupo relacionado con su diagnóstico. (GRD) que constituyen un sistema de clasificación de pacientes que permite relacionar los distintos tipos de pacientes tratados en un hospital (es decir, su casuística), con el coste que representa su asistencia. En nuestro hospital se obtienen por medio del programa informático "All Patient GRD" (AP-GRD) que permite incorporar los distintos grados de gravedad, basándose en las complicaciones y comorbilidades (Tabla IV).
- **Codificación Paciente:** Esta tabla permanece aislada de las restantes. Se almacenó en un lugar seguro al que solo podía acceder el investigador principal.
- NHC: número de historia clínica. Número de siete cifras que identifica al paciente dentro del sistema sanitario.
 - Código: número de tres cifras que coincidirá con Código identificativo del paciente para este estudio.
 - Fecha Ingreso: según modelo dd/mm/aaaa
 - Fecha Alta: según modelo dd/mm/aaaa.
 - GRD: código de tres cifras otorgado por el sistema documentación clínica del hospital. Relación con la columna idéntica de la tabla "Datos antropológicos y sociodemográficos del Paciente" (Tabla IV).

Tabla IV: Principales GRD que pueden identificarse en las Unidades Neonatales¹⁵⁰.

GRD	Definición
640	Trasladado con < 5 días, no nacido en el centro.
630	Peso al nacer > 2.499 g. sin procedimiento quirúrgico significativo con otros problemas.
629	Peso al nacer > 2.499 g. sin procedimiento quirúrgico significativo, diagnóstico neonato normal.
628	Peso al nacer > 2.499 g. sin procedimiento quirúrgico significativo con problemas menores.
627	Peso al nacer > 2.499 g. sin procedimiento quirúrgico significativo con problema mayor.
626	Neonato, peso al nacer > 2499 g. sin problemas quirúrgicos significativos, con múltiples problemas mayores.
623	Neonato, peso al nacer > 2499 g. con problemas quirúrgicos significativos, sin múltiples problemas mayores.
622	Neonato, peso al nacer > 2499 g. con problemas quirúrgicos significativos, con múltiples problemas mayores.
621	Neonato, peso al nacer 2000-2499 g. sin problemas quirúrgicos significativos, con otros problemas.
620	Neonato, peso al nacer 2000-2499 g. sin problemas quirúrgicos significativos, diagnóstico neonato normal.
619	Neonato, peso al nacer 2000-2499 g. sin problemas quirúrgicos significativos, con problemas menores.
618	Neonato, peso al nacer 2000-2499 g. sin problemas quirúrgicos significativos, con problemas mayores.
617	Neonato, peso al nacer 2000-2499 g. sin problemas quirúrgicos significativos, con múltiples problemas mayores.
616	Peso al nacer 2.000-2.499 g. con procedimiento quirúrgico significativo sin múltiples problemas mayores.
615	Peso al nacer 2.000-2.499 g. con procedimiento quirúrgico significativo con múltiples problemas mayores.
614	Peso al nacer 1.500-1.999 g. sin procedimiento. quirúrgico significativo con otros problemas.
613	Peso al nacer 1.500-1.999 g. sin procedimiento quirúrgico significativo con problemas menores.
612	Peso al nacer 1.500-1.999 g. sin procedimiento quirúrgico significativo sin múltiples problemas mayores.
611	Peso al nacer 1.500-1.999 g. sin procedimiento quirúrgico significativo con múltiples problemas mayores.
610	Peso al nacer 1.500-1.999 g. con procedimiento quirúrgico significativo sin múltiples problemas mayores.
609	Peso al nacer 1.500-1.999 g. con procedimiento quirúrgico significativo con múltiples problemas mayores.
608	Peso al nacer 1.000-1.499 g. exitus.
607	Peso al nacer 1.000-1.499 g. sin procedimiento quirúrgico significativo, alta con vida.
606	Peso al nacer 1.000-1.499 g. con procedimiento quirúrgico significativo, alta con vida.
605	Peso al nacer 750-999 g. exitus.
604	Peso al nacer 750- 999 g. alta con vida.
603	Peso al nacer < 750 g. exitus.
602	Peso al nacer < 750 g. alta con vida.

- **Antecedentes farmacológicos del paciente:** recoge los datos relevantes sobre los fármacos administrados al paciente antes de su ingreso en la Unidad:
 - Código: número de tres cifras que coincidirá con Código identificativo del paciente para este estudio.
 - Medicamento: nombre de la presentación farmacéutica administrada al paciente.
 - ATC: Código ATC incluido nivel 5 que identifica el medicamento en CIMA¹⁴⁶.
 - Principio activo: nombre del principio activo que el CIMA designa componente de medicamento.
 - Intervalo:
 - 1. __ horas: cada __ horas
 - 2. DU: dosis única o bolo.
 - 3. PC: perfusión continua.
 - Dosis en la unidad de medida que establece su FT. Se reflejará: número + unidad de medida.
 - Vía: Vía de administración según las siguientes abreviaturas:
 - 1. VO: oral y gastroentérica
 - 2. IM: intramuscular
 - 3. IV: intravenosa
 - 4. INH: inhalada
 - 5. IT: intratraqueal
 - 6. OFT: oftálmica
 - 7. TOP: tópica.
 - 8. Otras: especificar
 - Inicio: Fecha de inicio de tratamiento: según modelo dd/mm/aaaa.
 - Fin: Fecha de fin de tratamiento: según modelo dd/mm/aaaa.
 - Motivo: texto libre que reflejaba lo que según evolutivo clínico del paciente motivó la prescripción del fármaco.

- **Historial farmacológico del paciente,** medicamentos administrados al paciente durante su ingreso, se recoge:
 - Código: número de tres cifras que coincidirá con código identificativo del paciente para este estudio.
 - Medicamento: nombre de la presentación farmacéutica administrada al paciente.
 - ATC: Código ATC incluido nivel 5 que identifica el medicamento en CIMA.
 - Principio activo: nombre del principio activo que el CIMA designa componente de medicamento.
 - Intervalo: tiempo real en horas, reseñado según el esquema
 1. __ m: cada __ minutos.
 2. __ h: cada __ horas.
 3. DU: dosis única o bolo.
 4. PC: perfusión continua.
 - Dosis en la unidad de medida que establece su FT. Se reflejó: número + unidad de medida.
 - Vía: Vía de administración según:
 1. VO: oral y gastroentérica.
 2. IM: intramuscular
 3. IV: intravenosa
 4. INH: inhalada
 5. IT: intratraqueal
 6. OFT: Oftálmica
 7. TOP: Tópica.
 8. Otros: especificar vía utilizada.
 - Inicio: Fecha de inicio de tratamiento: según modelo dd/mm/aaaa.
 - Fin: Fecha de fin de tratamiento: según modelo dd/mm/aaaa.

- Duración:
 1. 0 = duración menor de 24 h
 2. Número de días comprendidos entre fecha de inicio de tratamiento y fecha fin.
 - Motivo: código según OMS correspondiente al diagnóstico que motivó la prescripción.
- **Reacciones Adversas:** de las RAM identificadas con imputabilidad diferente a improbable o dudosa se recogió la siguiente información:
- Código de paciente: número de tres cifras coincidente con Código identificativo del paciente para este estudio.
 - Número de RAM asignado al suceso.
 - Fecha del suceso: según modelo dd/mm/aaaa.
 - Hora del suceso: según modelo hh:mm.
 - Servicio:
 1. Cuidados Medios: CM
 2. Cuidados Intensivos: UCIN
 - Episodio: texto libre.
 - Descripción: texto libre.
 - Presentación:
 1. Gradual.
 2. Aguda.
 3. No sabe.
 - Duración del suceso:
 1. Menos de un día.
 2. Más de un día pero menos de una semana.
 3. Más de una semana.
 - Aparato en el que aparece:
 1. Cardiocirculatorio.
 2. Sistema nervioso.
 3. Respiratorio.
 4. Órgano de los sentidos.

5. Hematológico.
 6. Endocrino/metabólico.
 7. Digestivo.
 8. Genitourinario.
 9. Piel y mucosas.
 10. Locomotor.
 11. Lugar de administración.
 12. Generales
- Intensidad subjetiva.
 1. Asintomático.
 2. Molesta.
 3. Intolerable.
 - Intensidad Objetiva.
 1. Leve.
 2. Moderada.
 3. Grave.
 - Fármaco al que se considera responsable: principio activo del medicamento al que se imputa la reacción adversa.
 - Frecuencia teórica:
 1. Frecuente.
 2. Ocasional.
 3. Rara.
 4. Muy Rara.
 5. Frecuencia menor de un caso cada 10000 tratamientos
 6. RAM descrita en la bibliografía pero sin datos suficientes para estimar su frecuencia.
 7. No descritas anteriormente.
 - Mecanismo de acción:
 1. Idiosincrasia Metabólica.
 2. Efecto Farmacológico.
 3. Sobredosificación.
 4. Hipersensibilidad alérgica.

5. Interacción.

6. Otros o desconocido.

- Factores predisponentes: texto libre.
- Secuelas: si / no.
- Tratamiento: si / no.
- Reducción de dosis: si / no.
- Suspensión si / no.
- Puntuación total del algoritmo de Naranjo & Cols³⁸: número entero comprendido entre 2- 11.
- Imputabilidad según Naranjo & Col³⁸:
 - 1. Cierto.
 - 2. Probable.
 - 3. Posible.
- Puntuación total del algoritmo de Karch & Lasagna³⁷ modificado: número entero comprendido entre 1-10.
- Imputabilidad según Karch & Lasagna³⁷:
 - 1. Condicional.
 - 2. Posible.
 - 3. Probable.
 - 4. Definida.
- FFT: si/no.
- Motivo 1.1: Identificado medicamento con CONTRAINDICACIÓN EXPRESA: si/no.
- Motivo 1.2: Identificado Medicamento NO ADAPTADO AL PACIENTE PEDIÁTRICO: si/no.
- Motivo 1.3: Identificado Medicamento NO ADAPTADO AL PACIENTE NEONATAL: si/no.
- Motivo 1.4: Identificado Medicamento APTO para el paciente pediátrico pero con EXCEPCIONES que comprende el neonato: si/no.
- Motivo 1.5: Identificado medicamento con evidencia de AUSENCIA O INSUFICIENCIA DE DATOS: si/no.

- Motivo 2: Identificada prescripción con dosis no descrita en FT: si/no.
- Motivo 3: Identificada prescripción con intervalo no reflejado en FT: si/no.
- Motivo 4: Identificada prescripción con vía de administración no permitida en FT: si/no.
- Motivo 5: Identificada prescripción con indicación no recogida en FT: si/no.
- Motivo 6: Identificada Fórmula magistral: si/no.
- Prescripción reflejada en Neofax®: si/no
- Motivo 1: Medicamento inexistente en Neofax®: si/no
- Motivo 2: Identificada prescripción con dosis no descrita en Neofax®: si/no
- Motivo 3: Identificada prescripción con intervalo no reflejado en Neofax®: si/no
- Motivo 4: Identificada prescripción con vía de administración no permitida en Neofax®: si/no.
- Motivo 5: Identificada prescripción con indicación no recogida en Neofax®: si/no.

- **PROCESAMIENTO SECUNDARIO DE LA INFORMACIÓN:**

A partir de las tablas anteriores y mediante rutinas de programación especialmente diseñadas se generaron distintas matrices de variables a partir de las que se realizaron las distintas estrategias de análisis previstas.

Variables:

- **Relacionadas con el paciente:** de cada paciente se analizó:
 - Aparición de RAM: cualitativa dicotómica si/no.
 - Número de RAM: cuantitativa discreta.
 - GRD: variable cualitativa.

- Sexo: variable cualitativa dicotómica.
 - Peso: variable cuantitativa continua.
 - Talla: variable cuantitativa continua.
 - Perímetro craneal: variable cuantitativa continua.
 - CIR: si/no.
 - Días de vida: variable cuantitativa continua.
 - Edad gestacional: variable cuantitativa discreta.
 - Duración de la estancia: variable cuantitativa discreta calculada a partir de las fechas de ingreso y alta.
 - Número de medicamentos consumidos: cuantitativa discreta.
 - Número de medicamentos prescritos según su FT: cuantitativa discreta.
 - Número de medicamentos prescrito de modo FFT: cuantitativa discreta.
 - Número de medicamentos prescritos de modo FFT Y FNF: cuantitativa discreta.
 - Número medicamentos prescritos de modo FFT pero de acuerdo al Neofax®: cuantitativa discreta.
-
- **Relacionadas con los medicamentos:** para cada medicamento:
 - Existencia de RAM: cualitativa dicotómica si/no.
 - Duración del tratamiento en neonatología: variable cuantitativa continua.
 - Existencia de prescripción FFT: Cualitativa dicotómica si/no.
 - Medicamento FFT y FNF: Cualitativa dicotómica si/no.
 - Medicamento utilizado con CONTRAINDICACIÓN EXPRESA: Cualitativa dicotómica si/no.
 - Medicamento NO ADAPTADO AL PACIENTE PEDIÁTRICO: Cualitativa dicotómica si/no.
 - Medicamento NO ADAPTADO AL PACIENTE NEONATAL: Cualitativa dicotómica si/no.

- Medicamento apto para el paciente pediátrico pero con EXCEPCIONES que comprende el neonato: Cualitativa dicotómica si/no.
 - Medicamento con evidencia de AUSENCIA O INSUFICIENCIA DE DATOS: Cualitativa dicotómica si/no.
 - Prescripción con dosis no descrita en FT: Cualitativa dicotómica si/no.
 - Prescripción con intervalo no reflejado en FT: Cualitativa dicotómica si/no.
 - Prescripción con vía de administración no permitida en FT: Cualitativa dicotómica si/no.
 - Prescripción con indicación no recogida en FT: Cualitativa dicotómica si/no.
 - Prescripción referida a Fórmula magistral: Cualitativa dicotómica si/no
 - Medicamento FFT inexistente en Neofax®: Cualitativa dicotómica si/no.
 - Medicamento FFT con dosis no descrita en Neofax®: Cualitativa dicotómica si/no.
 - Medicamento FFT con intervalo no reflejado en Neofax®: Cualitativa dicotómica si/no.
 - Medicamento FFT con vía de administración no permitida en Neofax®: Cualitativa dicotómica si/no.
 - Medicamento FFT con indicación no recogida en Neofax®: Cualitativa dicotómica si/no.
- **Relacionadas con las RAM,** para cada reacción adversa identificada:
 - Descripción de la RAM: vendrá dada por el análisis de otras variables cualitativas como:
 - Gravedad.
 - Modo de presentación.
 - Duración.

- Aparato en el que aparece.
- Intensidad.
- Frecuencia.
- Parte de la Unidad donde se localiza.
- Tipo de reacción adversa: A o B.
- Consecuencias terapéuticas de las RAM: variables cualitativas dicotómicas si/no.
 - Secuelas.
 - Tratamiento.
 - Modificación de dosis.
 - Suspensión del fármaco.
- Fármacos responsables de RAM: variables cualitativas.
- Mecanismos de Producción de RAM: variables cualitativas.
- Factores favorecedores de RAM: variables cualitativas.
- Causas alternativas: variables cualitativas.
- Imputabilidad: Las variables que componen los algoritmos son cuantitativas, sin embargo el valor final del algoritmo corresponde al grado de relación causal, por lo tanto se analizarán como cualitativa.

Análisis de variables:

Para la evaluación estadística utilizamos el programa informático de estadística: SPSS versión 19.0.

Todas las variables cualitativas que se recogieron a lo largo del estudio se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se describen con la media, desviación estándar y, en caso de presentar bastante dispersión y asimetría se describieron con la mediana.

En todos los contrastes de hipótesis se aceptó un valor de significación inferior a 0.05 en contraste bilateral.

❖ **Análisis descriptivo:** Se realizó una estadística descriptiva de los datos recogidos sobre:

- **Datos demográficos de todos los pacientes:**

- Edad gestacional.
- Edad de ingreso.
- Estancia hospitalaria.
- GRD.
- Sexo.
- Peso.
- Talla.
- Perímetro Craneal.
- CIR.
- Diagnósticos.
- Motivos de ingreso.
- Motivos de alta.
- Unidad en que ingresaron.

- **Datos de los medicamentos utilizados:**

- Número de medicamentos consumidos.
- Número de medicamentos utilizados según su FT.
- Número de medicamentos utilizados de modo FFT.
- Número de medicamentos utilizados de modo FFT y FNF.
- Número medicamentos utilizados de modo FFT pero según los estándares reflejados en Neofax®.
- Principios activos consumidos en neonatología.
- Grupos ATC consumidos por la población neonatal.
- Indicaciones: descripción por perfil terapéutico, motivos de la prescripción de medicamentos FFT.
- Duración de los tratamientos.
- Posología.

- **Datos de las RAM identificadas:**

- Número de RAM detectadas por medio del sistema de Monitorización Intensiva.

- Número de RAM sufrida por cada paciente.
- Frecuencia teórica
- Distribución por aparatos.
- Localización.
- Características:
 - Tipo.
 - Mecanismo de producción.
 - Duración.
 - Intensidad de presentación.
 - Repercusiones.
- Causas alternativas.
- Factores contribuyentes.
- Imputabilidad.

❖ Análisis Inferencial:

Se realizó un análisis comparativo bivalente entre aquellos pacientes que presentaron RAM y quienes no las sufrieron, por medio de test estadístico de χ -cuadrado para variables cualitativas y se compararon las medias de las variables cuantitativas (principalmente duración de estancia). Posteriormente se utilizaron técnicas multivariantes (regresión logística y regresión lineal múltiple) para evaluar el efecto conjunto de las diferentes variables que podían actuar como factores de confusión en el desarrollo de RAM.

En concreto, para valorar el efecto del uso FFT, se realizó un modelo de regresión logística en el que la variable independiente fue la existencia de al menos una RAM e inicialmente se incluyeron las siguientes variables: número de fármacos, número de prescripciones FFT, sexo (codificado como 0=mujer y 1=varón), peso, talla, perímetro craneal días de vida, edad gestacional y CIR. Posteriormente se fueron retirando las variables con menor nivel de significación valorando si el coeficiente de FFT se modificaba en más del 10%.

Para analizar el potencial consumo de recursos debido a RAM se compararon las medias de la duración de estancia con T de student entre pacientes que presentaron RAM y los que no. Además se analizó el modelo anova de una vía para pacientes con 0, 1, 2, 3 y más de 3 RAM.

Para analizar el potencial consumo de recursos debido a prescripción de medicamentos FFT se compararon las medias de la duración de estancia con T de student entre pacientes a los que se prescribió al menos un medicamento de modo FFT y a los que no. Además se analizó el modelo anova de una vía para pacientes con 0, 1, 2, 3, 4, 5 y más de 5 prescripciones FFT.

Posteriormente, para valorar el efecto de la RAM en la estancia se realizó un modelo de regresión lineal múltiple en el que la variable dependiente fue la duración de la estancia e inicialmente se incluyeron como variables independientes: número de fármacos, número de prescripciones FFT, número de RAM, sexo (codificado como 0=mujer y 1=varón), peso, talla, perímetro craneal días de vida, edad gestacional y CIR (codificado como 0=no y 1=sí). Posteriormente se fueron retirando las variables con menor nivel de significación valorando si el coeficiente de RAM se modificaba en más del 10%.

Por otro lado se valoró el efecto de la utilización de fármacos FFT en la estancia por medio de un modelo de regresión lineal múltiple en el que la variable dependiente fue la duración de la estancia e inicialmente se incluyeron como variables independientes: número de fármacos, número de prescripciones FFT, número de RAM, sexo (codificado como 0=mujer y 1=varón), peso, talla, perímetro craneal días de vida, edad gestacional y CIR (codificado como 0=no y 1=sí). Posteriormente se fueron retirando las variables con menor nivel de significación valorando si el coeficiente de FFT se modificaba en más del 10%.

6. EQUIPO DE TRABAJO:

El equipo de trabajo estuvo formado por profesionales sanitarios especializados en neonatología y/o farmacovigilancia.

La recogida de datos fue llevada a cabo principalmente por los profesionales de la Unidad de Neonatología, a quienes se les formó en farmacovigilancia y se les familiarizó con la documentación previo al inicio del estudio.

La monitorización y los análisis fueron realizados por el equipo investigador formado por un neonatólogo, un farmacólogo clínico y una enfermera con experiencia clínica en neonatología y farmacología.

Para la comunicación y coordinación entre los monitores y el resto de personal sanitario de la unidad se habilitó un correo electrónico y se realizaban visitas diarias a la Unidad con la finalidad de ser accesibles al personal, siempre que estos lo demandasen, con el fin de mejorar el sistema de farmacovigilancia establecido, solucionar las dudas que se planteasen y servir de apoyo en la recogida de datos.

La tabulación de datos en las diferentes tablas de la base de datos y el análisis estadístico fueron realizados por el equipo investigador.

7. ASPECTOS ÉTICOS:

Todos los datos recogidos, así como cualquier información del paciente o su enfermedad, fueron manejados según la ley 15/1999 de Protección de Datos Personales¹⁴⁵ y el Real Decreto 1720/2007 que la desarrolla.

❖ Consentimiento informado (Anexo 1)

Previo a la inclusión del paciente en el estudio se informó a los padres del paciente, de las características y finalidad del estudio, así como, de la necesidad de utilización de sus datos en la realización del mismo.

Tras asegurarnos de la comprensión de esta información, se les solicito un consentimiento expreso oral para llevarlo a cabo, de acuerdo a lo previsto en la ley 15/1999 de Protección de Datos Personales¹⁴⁵. Dicha autorización se reflejó por parte del profesional en la historia clínica del paciente.

❖ Autorización del Comité de Ética:

El presente estudio obtuvo el dictamen favorable del Comité de Ética e Investigación Clínica del Clínico San Carlos el 16 de Mayo de 2012.

Resultados

Durante el periodo comprendido entre el 30 de mayo de 2012 y el 24 de Mayo de 2013, se identificaron 322 pacientes válidos para el estudio de los cuales, finalmente, solo se reclutaron 313. De los 9 pacientes excluidos: 1 de ellos provenía de otro hospital y no fue posible recabar toda la información necesaria sobre los medicamentos consumidos hasta el momento del ingreso y en 8 casos no se consiguió el consentimiento informado. La falta de consentimiento fue voluntad de los padres en 6 casos y en los 2 restantes debido a que no fue posible el contacto con el responsable del paciente.

Características de los pacientes:

La estancia media hospitalaria en neonatología fue de 16.6 días (mediana de 6) siendo la estancia más prolongada de 274 días, lo más frecuente fueron ingresos de 3 días, un total de 21 pacientes ingresaron durante menos de 24 horas y 173 pacientes permanecieron menos de 1 semana (Gráfico 3).

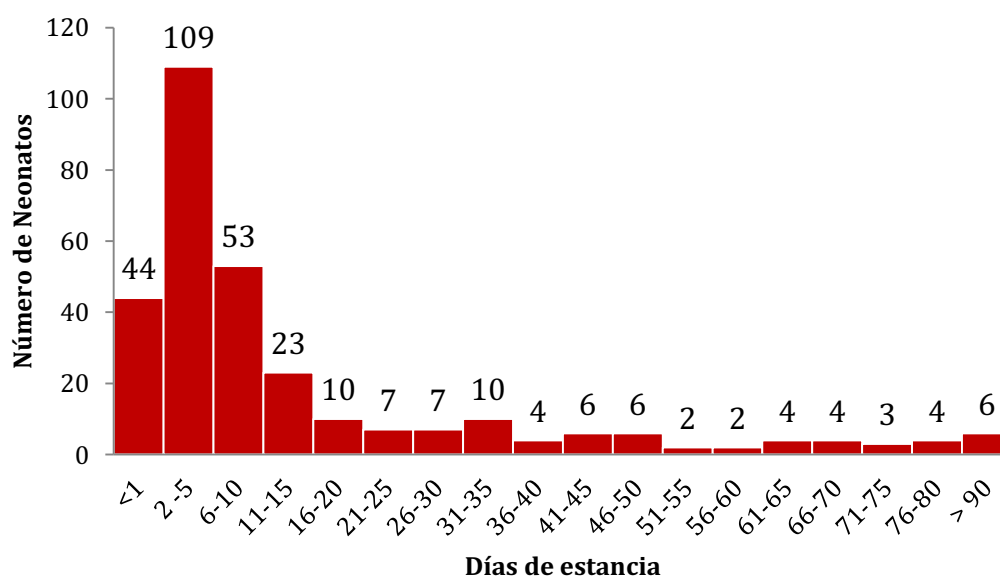


Gráfico 3: Distribución de recién nacidos según su estancias.

Los 313 neonatos ingresaron entre los 0 y 29 días de vida (ddv), siendo la media de edad al ingreso de 0,9 días con una desviación típica de 2,9; lo más habitual fue que ingresaran nada más nacer, el niño que más tarde lo hizo fue a los 29 días de vida. Los RN ingresados habían nacido entre la 24 y la 42 semana de edad gestacional, situándose la media en 36 y la mediana en 37 (Gráfico 4).

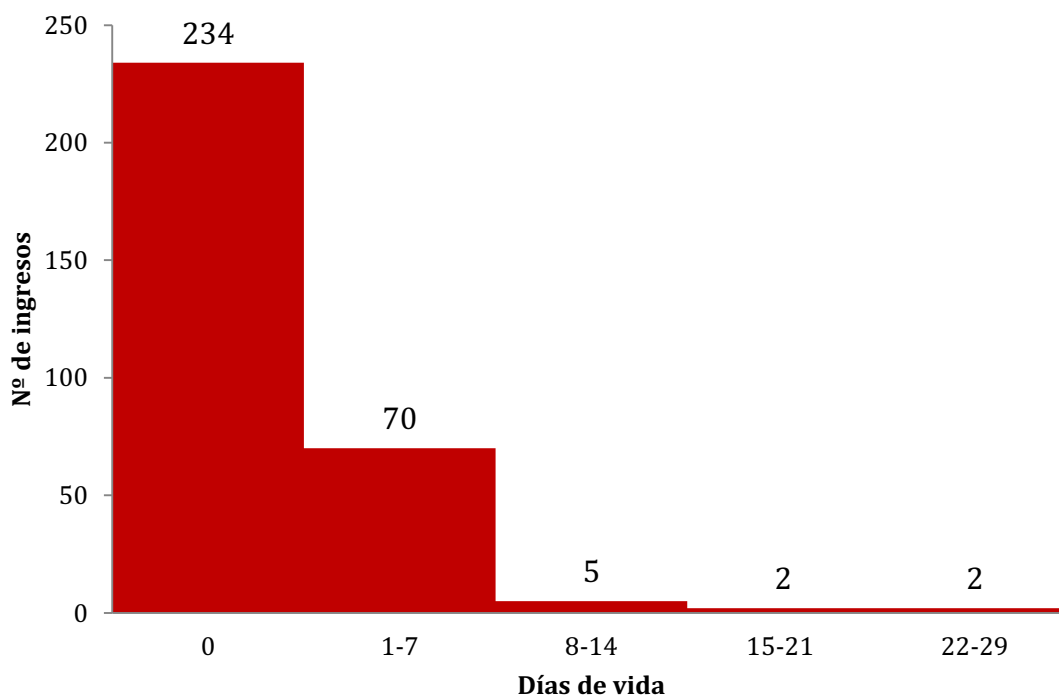


Gráfico 4: Ingresos distribuidos según días de vida (ddv).

Tabla V: Características antropométricas de los pacientes incluidos.

	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desviación típica
Peso (g)	500	4410	2485,5	2470	868,6
Talla (cm)	30	59	45,5	47	5,4
Perímetro Craneal (cm)	20	51	32,4	33	3,9

Las características antropométricas se pueden ver resumidas en la tabla V. El peso medio de los RNT fue de 2979,2g, mientras que en los nacidos pretérmino fue 1622,3 g. La distribución según pesos se resume en el gráfico 5.

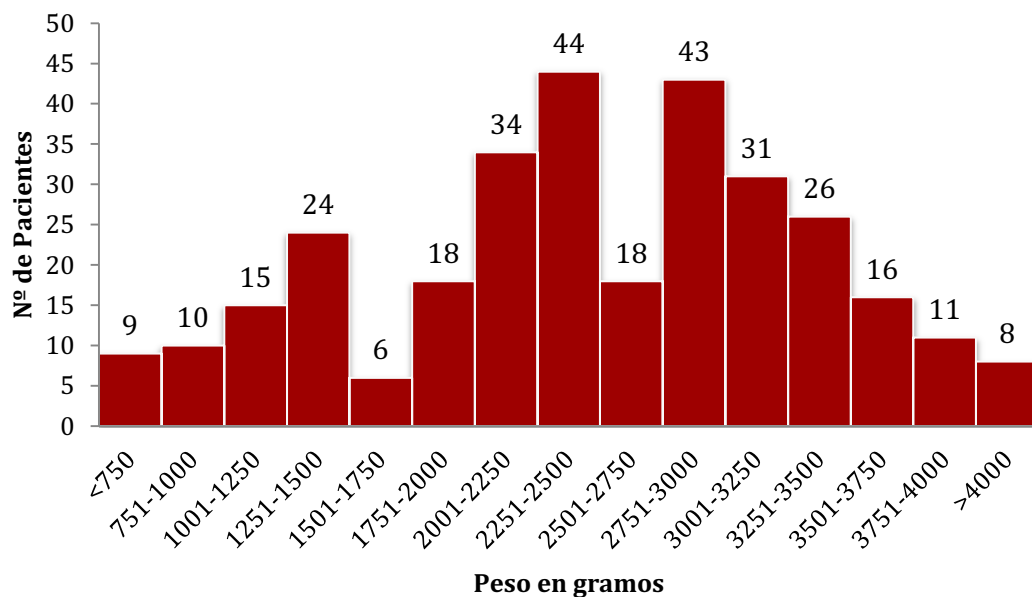


Gráfico 5: Pacientes clasificados según su peso al ingreso.

Del total de los pacientes ingresados 140 eran niñas y 173 niños, 99 pacientes ingresaron en UCIN y 214 directamente en CM. De todos ellos solo un 10,2 % se consideró que tenía un crecimiento intraútero retardado, es decir, su peso se encontraba por debajo del percentil 10 establecido para esa edad gestacional. 210 habían nacido después de la 37 SEG (RNT).

La distribución de los participantes en el estudio puede resumirse en el gráfico 6.

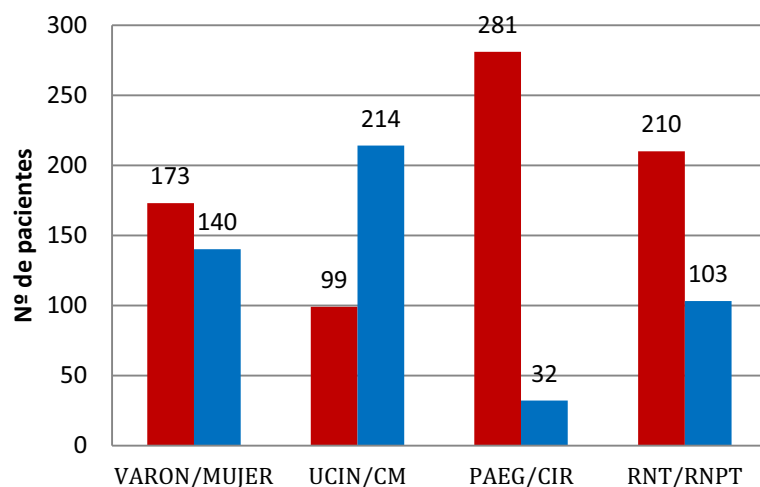


Gráfico 6: Pacientes clasificados según sexo, parte de la unidad en que ingresaron, peso al nacimiento y edad gestacional.

Se identificaron 75 diferentes motivos por los que los neonatos ingresaron en nuestra unidad. El diagnóstico más frecuente fue el nacimiento pretérmino con peso comprendido entre 2000 y 2500 g que motivó el ingreso de 30 niños, seguido en frecuencia por hipoglucemia neonatal (29), síndrome de dificultad respiratoria (23) y la taquipnea transitoria (23). Su distribución en orden decreciente puede verse resumida en la Tabla VI (Anexo 7).

Tabla VI: Pacientes ingresados por cada diagnóstico según clasificación internacional de enfermedades 9ª revisión modificación clínica 8ª edición¹⁴⁹.

Diagnóstico CIE-9	N*	%**
Otros niños nacidos antes de termino/2000-2499 g	30	9,6
Hipoglucemia neonatal	29	9,3
Síndrome de dificultad respiratoria	23	7,3
Taquipnea transitoria del recién nacido y feto	23	7,3
Peso bajo para edad gestacional, sin desnutrición fetal/2000-2499 g	19	6,1
Ictericia fetal/neonatal sin especificar	18	5,8
Enfermedad Hemolítica del feto y recién nacido con isoinmunización ABO	14	4,5
Otros niños nacidos antes de termino/1250-1499g	13	4,2
Sufrimiento fetal de comienzo no especificado en niño nacido vivo	12	3,8
Otros problemas respiratorios después del nacimiento	9	2,9
Apnea primaria del recién nacido	7	2,2
Otros niños nacidos antes de termino/1000-1249g	7	2,2
Observación del recién nacido por sospecha de enfermedades infecciosas	6	1,9
Otro examen médico para fin administrativo	6	1,9
Otros niños nacidos antes de termino/1750-1999g	6	1,9
Otros trastornos electrolíticos neonatales transitorios	4	1,3
Septicemia [sepsis] del recién nacido	4	1,3
Inmadurez extrema/500-749g	3	1,0
Inmadurez extrema/750-999g	3	1,0
Otras enfermedades víricas	3	1,0
Sufrimiento Fetal 1 vez durante el parto en niño nacido vivo	3	1,0
Motivos poco frecuentes (< 2 pacientes)	71	2,4
Total	313	100

*N= número de pacientes.

**%= porcentaje que representa del total de los pacientes.

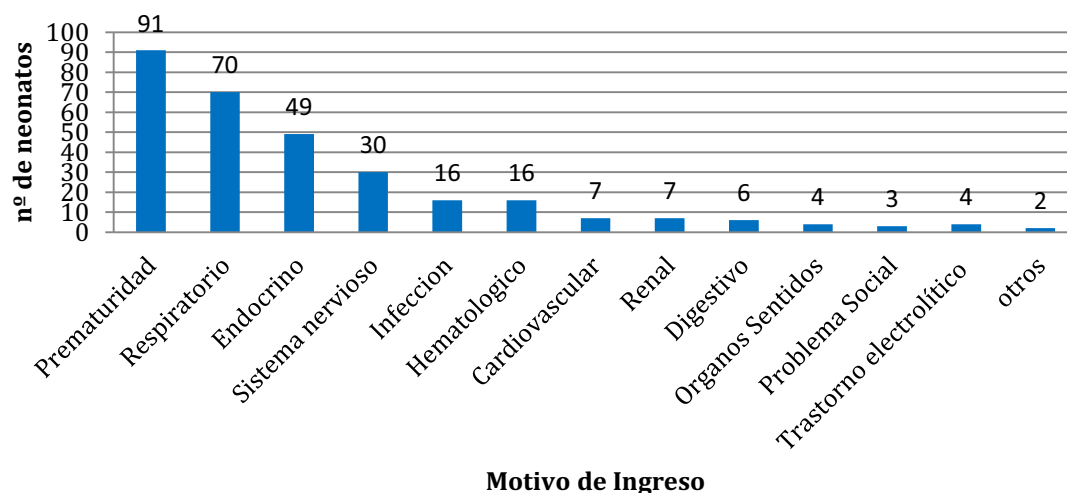


Gráfico 7: Pacientes agrupados según su motivo de ingreso.

El seguimiento de todos los neonatos incluidos en el estudio se realizó desde el ingreso en la Unidad hasta la finalización de su estancia en ella. De todos los niños estudiados la mayoría fue dada de alta por fin de cuidados (272), 32 fueron trasladados a otra unidad asistencial dentro del hospital, 4 a otro centro y 5 fallecieron durante su estancia (Gráfico 8).

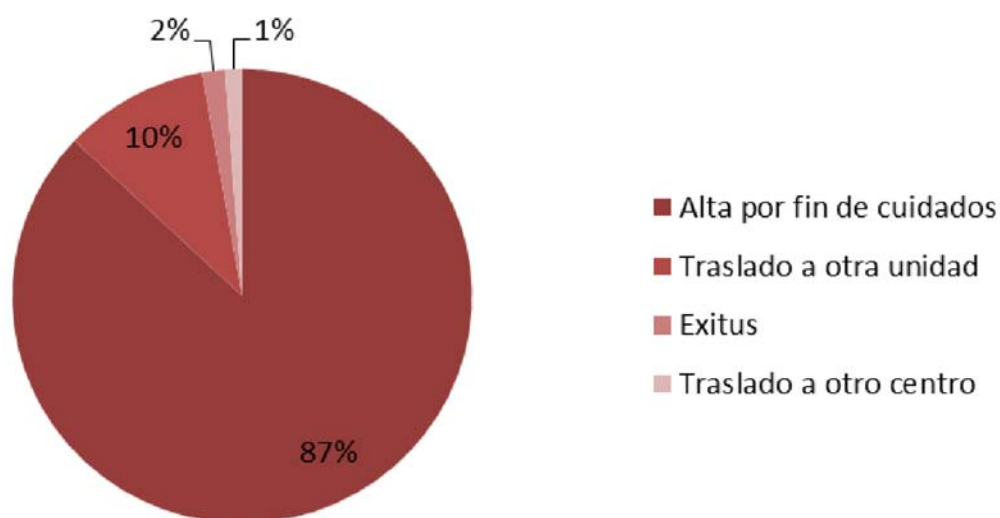


Gráfico 8: Número de pacientes clasificados según su motivo de alta.

Al codificar los pacientes según el GRD al que responde su estancia nos encontramos que el 94,3 % de ellos pueden agruparse en 16 GRD tal y como muestra la tabla VII, existiendo otros grupos minoritarios (Anexo 8).

Tabla VII: Pacientes clasificados por Grupos Relacionados por el Diagnóstico.

Nº GRD	GRD	N*	%**
629	Neonato, peso al nacer >2499 g. sin procedimiento quirúrgico significativo, diagnóstico neonato normal.	73	23,3
627	Neonato, peso al nacer >2499 g. sin procedimiento quirúrgico significativo, con problemas mayores.	35	11,2
628	Neonato, peso al nacer >2499 g. sin procedimiento quirúrgico significativo, con problemas menores.	34	10,9
607	Neonato, peso al nacer 1000-1499 g, sin procedimiento quirúrgico significativo, alta con vida.	32	10,2
620	Neonato, peso al nacer 2000-2499 g. sin procedimiento quirúrgico significativo, diagnóstico neonato normal.	32	10,2
630	Neonato, peso al nacer >2499 g. sin procedimiento quirúrgico significativo, con otros problemas.	15	4,8
617	Neonato, peso al nacer >2499 g. sin procedimiento quirúrgico significativo, con múltiples problemas mayores.	14	4,5
618	Neonato, peso al nacer 2000-2499 g. sin procedimiento quirúrgico significativo, con problemas mayores.	12	3,8
621	Neonato, peso al nacer 2000-2499 g. sin procedimiento quirúrgico significativo, con otros problemas.	11	3,5
612	Neonato, peso al nacer 1500-1999 g. sin procedimiento quirúrgico significativo, sin múltiples problemas mayores.	8	2,6
614	Neonato, peso al nacer 1500-1999 g. sin procedimiento quirúrgico significativo, con otros problemas.	7	2,2
602	Neonato, peso al nacer <750 g. alta con vida.	5	1,6
613	Neonato, peso al nacer 2000-2499 g. sin procedimiento quirúrgico significativo, con problemas menores.	5	1,6
604	Neonato, peso al nacer 750-999 g. alta con vida.	4	1,3
615	Neonato, peso al nacer 1500-1999 g. sin procedimiento quirúrgico significativo, con múltiples problemas mayores.	4	1,3
640	Neonato, trasladado con <5 días, no nacido en el centro.	4	1,3
	Otros (< ó = 3 pacientes)	18	5,6
	Total	313	100

*N= número de pacientes.

**%= porcentaje que representa del total de los pacientes.

El GRD nº 629 definido como Neonato, peso al nacer >2499 g. sin problemas quirúrgicos significativos, diagnóstico neonato normal fue el más frecuente en la unidad de neonatología. Es un GRD médico que agrupa a neonatos con menos de 29 días de vida el día del ingreso cuyo peso al nacer fue mayor de 2.499 gramos a los que no se les ha practicado una intervención quirúrgica mayor y no tienen problemas mayores o menores. Estos pacientes pueden tener algún diagnóstico secundario de complicación o comorbilidad, como: anomalía o soplo cardiaco no especificado, circunstancia psicosocial, conmoción con contusión no especificada, dificultad y mala organización de alimentación, hipoglucemia

neonatal, ictericia fetal/neonatal, policitemia del recién nacido, infección materna con afectación del RN o feto, síndrome infeccioso, observación por sospecha de otra enfermedad, examen médico para fin administrativo, trastorno electrolítico neonatal transitorio, trastorno de uretra, sufrimiento fetal y taquipnea transitoria.

Características de los medicamentos:

Se identificaron un total de 2166 prescripciones, 69 pacientes no recibieron ningún tipo de medicación, el consumo medio de fármacos fue de 7 prescripciones por paciente. El paciente que más prescripciones recibió lo hizo en un total de 190.

La duración media de los tratamientos farmacológicos fue de 5,5 días (desviación típica de 9,3). Se consideró una duración de 0 días en aquellos medicamentos de los que solo se administró una dosis (700 fármacos), la duración media de los tratamientos con dosis múltiples fue de 8,1 días. El intervalo de administración usado más frecuentemente fue “cada 24 horas” y 270 medicamentos se utilizaron en perfusión continua. En 29 ocasiones se utilizaron ordenes donde la frecuencia de administración era variable en función de la evaluación que hacía el enfermero sobre si el paciente lo necesitaba o no (“si precisa”), en estas prescripciones estuvieron involucrados, especialmente fármacos utilizados en sedoanalgesia.

La vía de administración más usada fue la intravenosa (1113 prescripciones) seguida de la digestiva (oral y enteral) con 419 prescripciones y la intramuscular que se prescribió en 259 ocasiones.

Del total de prescripciones analizadas (2166) el 27.1% correspondieron fármacos cuyo objetivo es la profilaxis o tratamiento de infecciones sistémicas, mientras que otros grupos fueron minoritarios (frecuencia menor del 1%) como los fármacos dermatológicos, del aparato musculo esquelético, hormonas o del sistema genitourinario.

Tabla VIII: Motivos que indujeron a la utilización de fármacos (Anexo 9).

Motivos	N	%
Síndrome infeccioso u otras infecciones de repercusión sistémica	368	16,8
Apnea	282	13
Vacunas e inmunizaciones	206	9,6
Sedación y analgesia	173	7,9
Exploración de fondo de ojo	164	7,6
Desequilibrio hemodinámico	151	7
Prevención de estados carenciales de vitaminas	106	4,9
Profilaxis infección	100	4,6
Ductus	82	3,7
Profilaxis de la conjuntivitis neonatal	69	3,2
Profilaxis enfermedad hemorrágica del RN	65	3,0
Balance hídrico negativo	65	3
Profilaxis de estados carenciales de hierro	58	2,7
Hiperglucemia	38	1,7
Estados carenciales de hierro	33	1,5
Síndrome de dificultad respiratoria	26	1,2
Hemorragia gastrointestinal	20	0,9
Síndrome abstinencia	17	0,8
Crisis convulsivas	16	0,7
Osteopenia	14	0,6
Broncoconstricción	13	0,6
Anestesia	10	0,4
Deficiencia de vitamina d	9	0,4
Profilaxis primaria de la infección por VIH	7	0,3
Taquicardia supraventricular	6	0,3
Hipertensión	6	0,3
Insuficiencia suprarrenal aguda	5	0,2
Displasia broncopulmonar grave	5	0,2
Coagulopatía	5	0,2
Úlcera	4	0,2
RCP	4	0,2
Hipocalcemia	4	0,2
Colestasis	4	0,2
Otros con incidencia menor a 0,1%	31	1,8
Total	2166	100

*N= N° de prescripciones

**%= porcentaje que representa del total de las prescripciones analizadas.

Según su clasificación ATC el grupo mayoritariamente utilizado es el de antiinfecciosos para uso sistémico, aunque también fueron muy usados los fármacos para el sistema nervioso, órganos de los sentidos y sistema cardiovascular (Gráfico 9).

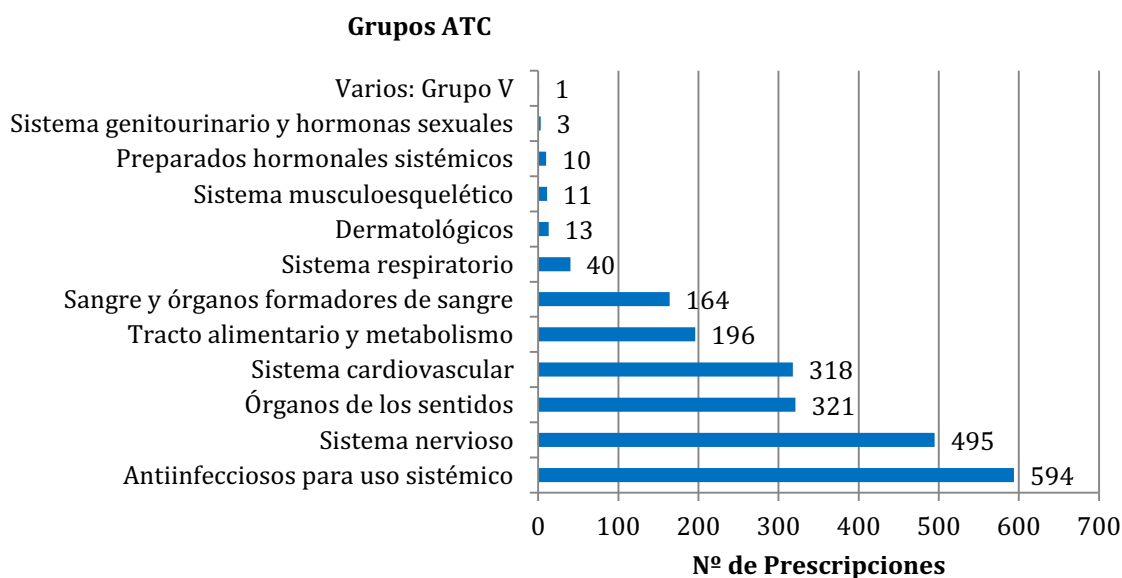


Gráfico 9: Prescripciones de fármacos realizadas según grupo ATC al que pertenecen.

Durante el estudio se identificaron un total de 92 principios activos, la utilización más frecuente fue del citrato de cafeína que se prescribió en un total de 282 ocasiones (13%) (Tabla IX) mientras que un 2.2 % de las órdenes son sobre 19 principios activos que se prescribieron una vez (Anexo 10), que pudieron utilizarse en diferentes formulaciones (Anexo 11).

El detalle completo de la utilización que se hizo de cada principio activo, en el que se incluyó la posología más frecuentemente utilizada, se encuentra recogido en el anexo 12.

Tabla IX: Prescripciones realizadas de cada principio activo.

Principio activo	ATC	Nº prescripciones	%*
Citrato de cafeína	N06BC01	282	13
Antígeno superficie hepatitis B	J07BC01	184	8,5
Sulfato de ferroglicina	B03AA01	91	4,2
Ampicilina	J01CA01	85	3,9
Tobramicina	J01GB01 S01AA12	85	3,9
Colirio ciclopégico 0,5%	S01FA04	82	3,8
Colirio fenilefrina 2,5%	S01FB01	82	3,8
Dopamina	C01CA04	77	3,6
Ibuprofeno	C01EB16 M01AE01	77	3,6
Fentanilo	N01AH01	75	3,5
Gentamicina	J01GB03	74	3,4
Fitomenadiona / vitamina K	B02BA01	71	3,3
Hidrocloruro de clortetraciclina	S01AA02	69	3,2
Polivitamínico	A11JA91	66	3
Furosemida	C03CA01	60	2,8
Dobutamina	C01CA07	57	2,6
Colecalciferol-colesterol	A11CC05	49	2,3
Cefotaxima	J01DD01	48	2,2
Vancomicina	J01XA01	45	2,1
Midazolam	N05CD08	39	1,8
Paracetamol	N02BE01	37	1,7
Insulina	A10AB01	34	1,6
Meropenem	J01DH02	31	1,4
Amfotericina B	J02AA01	29	1,3
Surfactante pulmonar porcino	R07AA02	28	1,3
Adrenalina	C01CA24	18	0,8
Gluconato cálcico	A12AA03	17	0,8
Hidrocloruro de ranitidina	A02BA02	17	0,8
Metamizol magnésico	N02BB02	17	0,8
Fenobarbital	N03AA02	15	0,7
Linezolid	J01XX08	13	0,6
Hidrocloruro de morfina	N02AA01	11	0,5
Salbutamol	R03AC02	11	0,5
Rocuronio	M03AC09	9	0,4
Sulfametoxazol + trimetoprima	J01EE01	9	0,4
Clorhidrato de metadona	N07BC02	7	0,3
Espironalactona	C03DA01	7	0,3
Teicoplanina	J01XA02	7	0,3
Fosfomicina	J01XX01	6	0,3
Hidroclorotiazida	C03AA03	6	0,3
Vacuna hexavalente	J07CA09	6	0,3
Vacuna meningocócica	J07AH07	6	0,3
Vacuna Neumocócica	J07AL02	6	0,3
OTROS < ó = 5 PRESCRIPCIONES		121	6,5
Total		2166	100

*%= porcentaje que representa del total de las prescripciones analizadas.

Descripción de las reacciones adversas:

Se identificaron un total de 116 RAM ocurridas en 52 pacientes. La mayoría de los pacientes sufrieron solo una RAM (24 pacientes) pero en dos de los participantes se llegaron a identificar 8 (Gráfica10).

Nº de pacientes

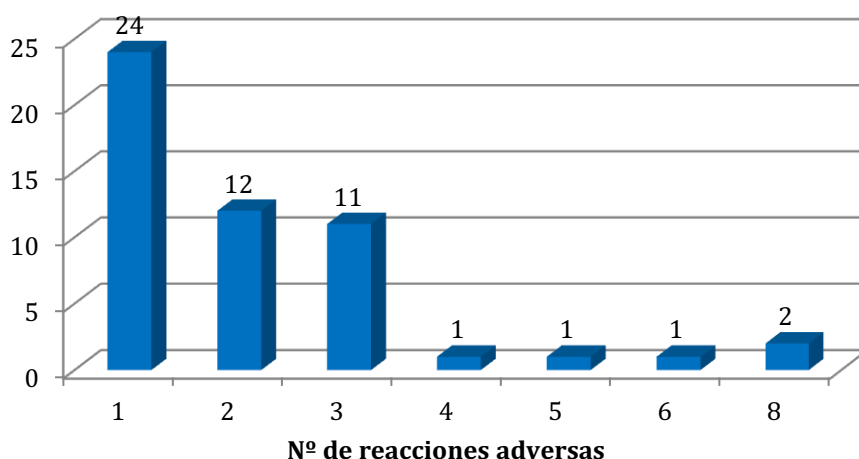


Gráfico 10: Reacciones adversas que presentaron los pacientes.

RAM/Prescripciones

■ si ■ no

RAM/Pacientes

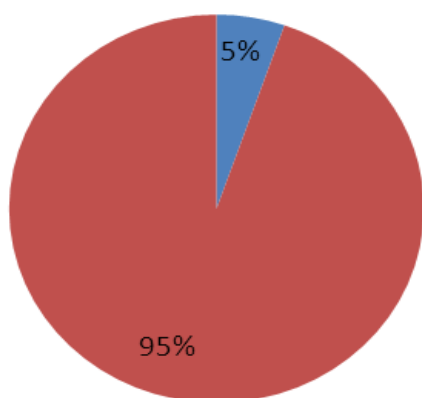


Gráfico 11: Prescripciones que produjeron reacciones adversas.

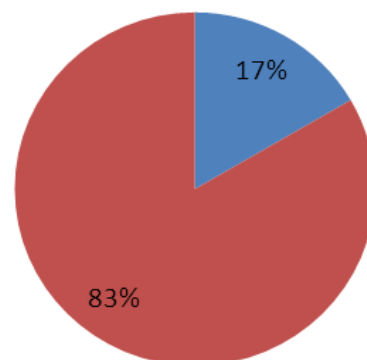


Gráfico 12: Pacientes que presentaron reacciones adversas.

Del total de las prescripciones analizadas (2166) se determinó que 5,3% resultaban en RAM, generalmente se identificó un principio activo causante de cada reacción, pero en 3 ocasiones una sola reacción se imputó a dos principios activos conjuntamente y en 2 pacientes un solo medicamento se consideró el causante de 2 RAM a la vez. La frecuencia de pacientes y total de prescripciones realizadas puede resumirse en los gráficos 11 y 12.

Referido al lugar donde más RAM ocurrieron fue la UCI y solo 3 episodios se identificaron en una unidad pero permanecieron posteriormente al traslado del paciente a otra parte del servicio.

Al analizar su distribución sobre los sistemas corporales, se observó que afectaron de diferente modo a cada uno de ellos (Gráfico 13).

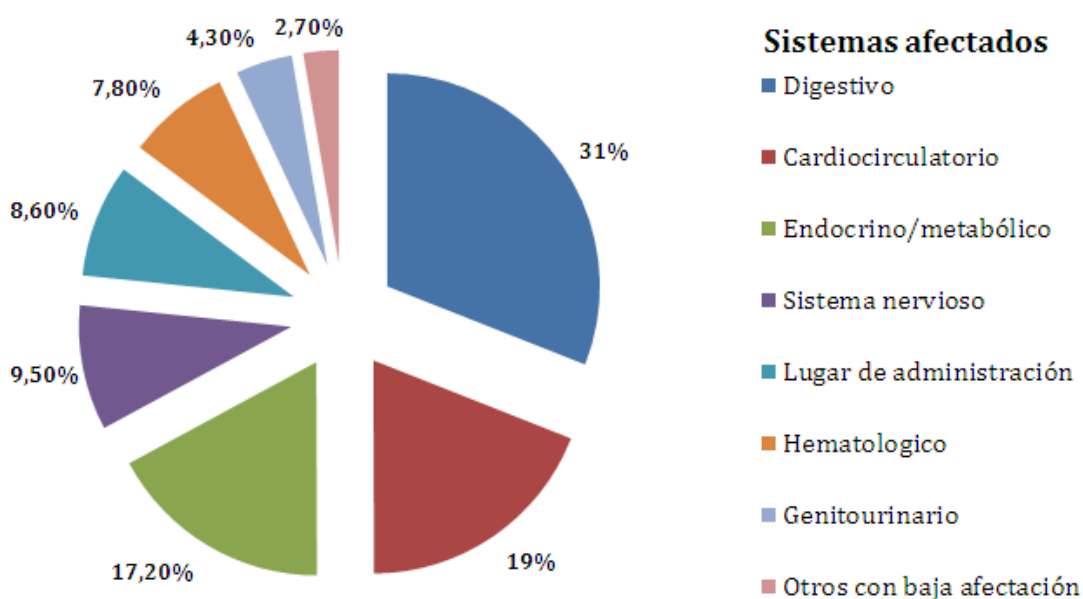


Gráfico 13: Reacciones adversas según aparato en el que aparecen.

En la tabla X se describen todas las reacciones que se identificaron en Neonatología.

Tabla X: Frecuencia de aparición de las RAM identificadas.

Reacción	Frecuencia	%*
Alteración digestiva	19	16,4
Flebitis	10	8,6
Taquicardia	10	8,6
Estimulación del SNC	8	6,9
Estreñimiento	8	6,9
Ictericia	7	6,0
Plaquetopenia	7	6,0
Hipertensión	6	5,2
Hemorragia digestiva	5	4,3
Alteración de la función hepática	3	2,6
Alteración de la función renal	3	2,6
Aumento de las transaminasas hepáticas	3	2,6
Bradicardia	3	2,6
Hipopotasemia	3	2,6
Diarrea	2	1,7
Hiper glucemia	2	1,7
Hipotensión	2	1,7
Enterocolitis necrotizante	2	1,7
Alteración cardio-vascular	1	0,9
Anemia	1	0,9
Bloqueo neuromuscular prolongado	1	0,9
Bradipnea	1	0,9
Candidiasis	1	0,9
Deposición anaranjada	1	0,9
Depresión respiratoria	1	0,9
Desequilibrio iónico	1	0,9
Diuresis teñida de naranja	1	0,9
Oliguria	1	0,9
Reacción hipersensibilidad oftálmica	1	0,9
Somnolencia	1	0,9
Trombocitopenia	1	0,9
Total	116	100

*%= porcentaje que representa del total de las RAM identificadas.

El citrato de cafeína fue el principio activo que con mayor frecuencia originó RAM, haciéndolo en un total de 19 ocasiones, provocando fundamentalmente alteraciones cardiovasculares, digestivas y del sistema nervioso central.

Los fármacos antifecciosos fueron los que más frecuentemente originaron RAM, siendo responsables de 33 RAM relacionadas con alteraciones hematológicas, digestivas, localizadas en el lugar de administración, alteraciones de la función hepática y sobreinfección.

El episodio más típico fue (en 18 ocasiones) RAM de presentación aguda, duración menor de un día y considerada molesta y moderada.

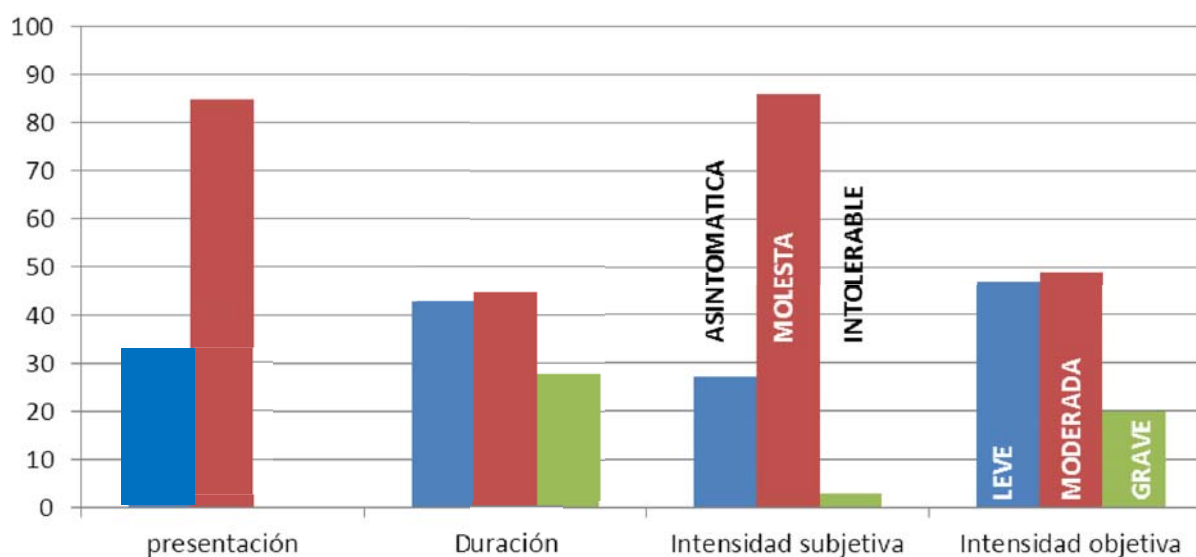


Gráfico 14: Número de RAM distribuidas según su presentación, duración e intensidad.

En el gráfico 14 se describe como se distribuyeron las RAM en relación a su presentación, duración e intensidad. La mayoría de las RAM se presentaron de manera aguda, la duración más frecuente fue entre 1 y 7 días y, en cuanto a su intensidad, el mayor número de RAM se consideró molesta para el niño y se clasificaron como de gravedad moderada.

Tabla XI: Orden de frecuencia de las reacciones adversas.

Frecuencia descrita	N*	%**
Frecuentes: >10%	15	12,9
Ocasionales: 10%-1%	32	27,6
Raras: 1%-0.1%	26	22,4
Muy raras: 0.1%-0.01%	6	5,2
Incidencia 0.01%-0.001%	13	11,2
Notificaciones previas pero sin determinar frecuencia	12	10,3
No descritas previamente	12	10,3
Total	116	100

*N= número de RAM.

**%= porcentaje que representa del total de las RAM identificadas.

Según el conocimiento previo sobre su frecuencia de aparición, se identificaron 15 reacciones frecuentes, 32 ocasionales, raras 26 y muy raras 6. 13 de los episodios analizados se describían con una frecuencia estimada menor de un caso cada 10000 tratamientos y en 11 ocasiones las referencias bibliográficas evidenciaban que no existían suficientes datos para estimar su frecuencia (Tabla XI).

Doce de las reacciones imputadas a medicamentos no habían sido descritas anteriormente:

- En 5 ocasiones se detectó aumento de los niveles de bilirrubina en sangre (suficientes como para considerarse ictericia) con una relación “posible” (según Naranjo³⁸) con ampicilina pese a que en todas ellas se consideró la posibilidad de confusión de la reacción adversa con una ictericia fisiológica y los RN se encontraban en tratamiento concomitante con gentamicina.
- El citrato de cafeína se relacionó de modo “cierto o posible” en 3 ocasiones con aumento de la tensión arterial por encima de los niveles habituales y en otra ocasión de modo posible con ictericia (pese a considerar la lactancia materna como causa alternativa).
- En dos ocasiones se imputó como “probable” que el polivitamínico tiñera heces y diuresis de color amarillo-anaranjado.

- En tres administraciones consecutivas de sildenafil a un paciente se objetivó hiperglucemia sin poder identificar otras causas alternativas.

En relación a su patogenia, 87 de las RAM identificadas eran esperadas de acuerdo al espectro de acción del medicamento (Tipo A o farmacológicas) frente a 29 que no guardan relación con el espectro de las acciones del medicamento (Tipo B o raras) (Gráfico 15).

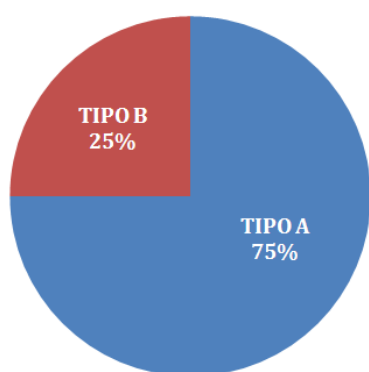


Gráfico 15: Reacciones adversas según su patogenia.

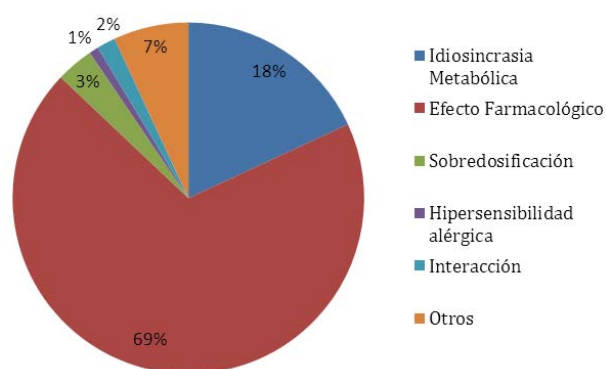


Gráfico 16: Reacciones adversas según su mecanismo de producción.

La mayoría de las reacciones coincidían con acciones definidas de los fármacos que las produjeron, (80 para dosis terapéuticas y 4 para sobredosificación) pero en 8 ocasiones no se encontró explicación para su aparición. Veintiún RAM se imputaron al metabolismo propio del paciente, en 2 se creyó que aparecían por la acción de dos sustancias activas administradas conjuntamente y solo un episodio asemejó hipersensibilidad (Gráfico 16).

Lo que ocurrió más frecuentemente (en 40 ocasiones) es que no se redujo la dosis ni se suspendió el fármaco causante, además las RAM no produjeron secuelas ni precisaron tratamiento específico.

En 10 ocasiones la RAM identificada inicialmente dio lugar posteriormente a complicaciones de diferente magnitud y duración. Que se podrían resumir:

- Enrojecimiento y flebitis en zona pericatéter coincidente con infusión de vancomicina que evolucionó hacia úlcera. Necesitó de tratamiento tópico para cicatrizar.
- Alteración de la función renal asociada a gentamicina que debutó con hipertensión arterial que precisó de tratamiento con captopril durante 15 días para normalizar valores de tensión arterial.
- Elevación de transaminasas coincidente con tratamiento con meropenem. Posteriormente desarrolló un fracaso hepático seguido de fallo multiorgánico y muerte.
- Enrojecimiento y flebitis en zona pericatéter coincidente con extravasación de Sulfametoxazol + trimetoprima. Evolucionó hacia úlcera (quemadura). Necesitó tratamiento tópico para cicatrizar.
- Hemorragia digestiva coincidente con tratamiento de ibuprofeno IV, finalmente debutó con enterocolitis necrotizante y precisó cirugía de resección intestinal.
- Aumento de creatinina y urea que empeoró hacia insuficiencia renal con disminución de diuresis y aumento en la retención de líquidos precisando suspensión de ibuprofeno (fármaco que se consideró el causante) y tratamiento con diuréticos para recuperar la normalidad.
- En dos ocasiones, el RN debutó con signos de intolerancia digestiva coincidente con tratamiento de ibuprofeno IV, finalmente desarrolló enterocolitis necrotizante y cirugía de resección intestinal.
- Estreñimiento coincidente con tratamiento con fentanilo que se complicó apareciendo enterocolitis necrotizante que precisó resección intestinal.

En 44 RAM se precisó instaurar tratamiento específico para su control. Se consideró necesaria reducción de dosis de paracetamol, ibuprofeno, polivitamínico, sulfato de ferroglicina, propranolol, citrato de

cafeína, dobutamina, hidrocortisona, dopamina, rocuronio o fentanilo para finalizar 30 RAM y, en otras 30 se suspendieron los fármacos implicados puesto que la gravedad de la reacción reducía el cociente beneficio/riesgo de los tratamientos, los principios activos implicados en estas RAM fueron: ibuprofeno, furosemida, linezolid, citrato de cafeína, gentamicina, metamizol, teicoplanina, salbutamol, amfotericina, dobutamina, dopamina, rocuronio, cloruro mórfoico, micafungina, colirio de ciclopégico, colirio de fenilefrina y dexametasona. Las consecuencias generales se resumieron en la tabla XII.

Tabla XII: Número de RAM que produjeron secuelas, precisaron tratamiento, reducción de dosis o suspensión del fármaco.

	SI	NO
	Nº de RAM (%)	Nº de RAM (%)
Secuelas	10 (8,6)	106 (91,4)
Tratamiento de la RAM	44 (37,9)	72 (62,1)
Reducción de la dosis	30 (25,9)	86 (74,1)
Suspensión del fármaco	30 (25,9)	86 (74,1)

Para el análisis de las RAM se consideró que en 60 ocasiones existía una causa alternativa al fármaco que podría haberla causado.

Además en el 34,5 % de los episodios se detectó un factor que habría contribuido a su ocurrencia.

El análisis de la relación causa-efecto entre el acontecimiento y el fármaco administrado se realizó por medio de los algoritmos de Naranjo & Col³⁸ y el de Karch & Lasagna³⁷ modificado. Se excluyeron aquellas RAM en las que al menos uno de los 2 métodos de imputabilidad puntuaba como dudoso o improbable puesto que se consideró que su baja relación con el fármaco no aportaba información válida y evidente para nuestro objetivo.

Cuatro y 7 fueron las puntuaciones más repetidas (Gráfico 17), siendo la relación de “probable” la más frecuentemente imputada. Solo un 11% de las RAM se consideraron “ciertas” (Gráfico 18).

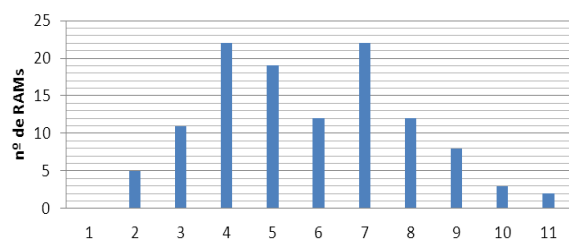


Gráfico 17: Reacciones adversas distribuidas según su puntuación en el Algoritmo de Naranjo & Cols.

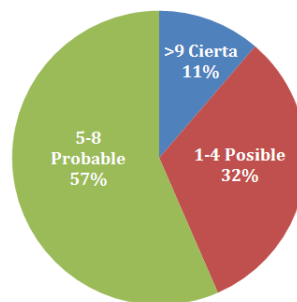


Gráfico 18: Reacciones adversas según la relación de causalidad existente por el Algoritmo de Naranjo & Cols.

Más del 60% de las relaciones se consideraron posibles o probables, siendo 7 la puntuación más otorgada. En un 20% de las RAM se consideró que la relación estaba “definida” (Gráficas 19 y 20).

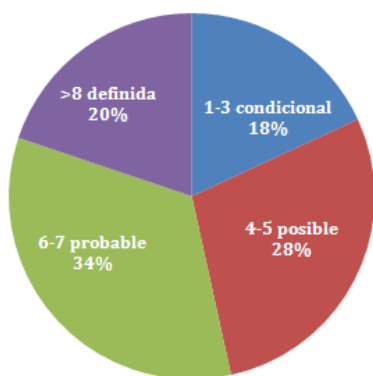


Gráfico 19: Reacciones adversas según la relación de causalidad existente por el Algoritmo de Karch & Lasagna modificado.

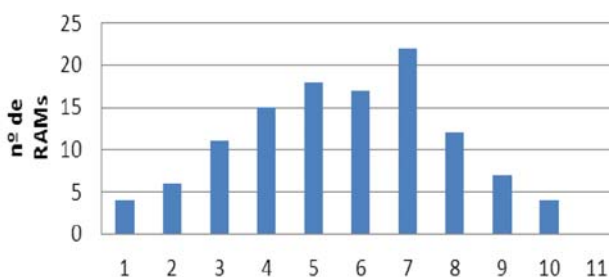


Gráfico 20: Reacciones adversas distribuidas según su puntuación en el Algoritmo de Karch & Lasagna modificado.

Descripción del Uso de Medicamentos según su Ficha Técnica:

Tras comparar las prescripciones realizadas con las fichas técnicas y el compendio de medicamentos Neofax® se evidenció que solo 776 (36%) se realizaron de acuerdo a la FT del medicamento, 1390 prescripciones no se encontraban dentro de lo establecido en FT y 571 (26%) no se encontraban recogidas en Neofax® además de no estar de acuerdo a lo redactado en su FT (Gráfico 21).

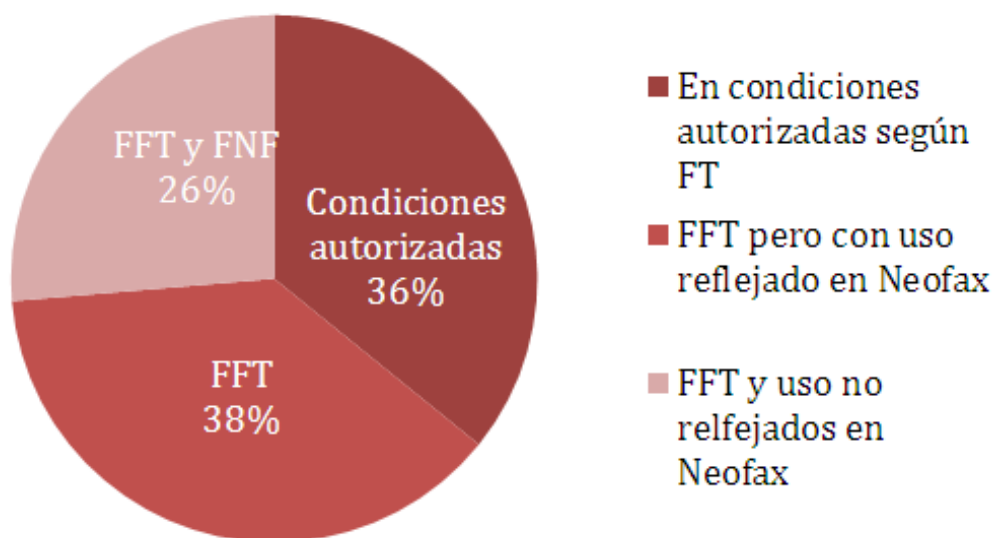


Gráfico 21: Fármacos según su uso en relación a sus condiciones de autorización.

Se observó que el consumo de fármacos respondió al esquema marcado en la tabla XIII.

Tabla XIII: Prescripciones realizadas por paciente y clasificadas según su adecuación a ficha técnica y Neofax®.

Prescripciones	Por paciente			Total	
	Máximo	Media	Mediana	Nº	%
Realizadas	190	7,0	1	2166	100
Utilizadas FFT	148	4,3	0	1390	64
Utilizadas FFT y FNF	35	1,8	0	571	26
Utilizadas según su FT	42	2,7	1	776	36
Utilizadas según Neofax®	159	5,1	1	1595	74
FFT utilizadas según Neofax®	117	2,5	0	819	38

*El mínimo fue en todo caso = 0

Las causas detectadas respondieron a los motivos resumidos en la tabla XIV.

Tabla XIV: Motivos que produjeron prescripciones en condiciones diferentes a las autorizadas

Motivos	N*	%**	%FFT***
Medicamentos con contraindicación expresa en FT.	177	8,2	13,0
FT no adaptada al paciente pediátrico.	2	0,1	0,1
FT no adaptada al paciente neonatal.	237	10,9	17,4
Medicamentos aptos para el paciente pediátrico pero en FT aparecen excepciones que comprenden al neonato.	231	10,7	16,9
Expresión en FT que el medicamento posee ausencia o insuficiencia de datos para la población en la que ha sido prescrito.	249	11,5	18,3
Prescripciones con dosis no descrita en FT.	433	20	31,9
Prescripciones con intervalo no reflejado en FT.	360	16,6	26,5
Prescripciones con vía de administración no permitida en FT	19	0,9	1,4
Prescripciones con indicación no recogida en FT.	347	16	25,5
Prescripciones de fórmulas magistrales.	197	9,1	14,5
Medicamento inexistente en Neofax®.	473	21,8	34,8
Prescripciones con dosis no descrita en Neofax®.	98	4,5	7,2
Prescripciones con intervalo no reflejado en Neofax®.	82	3,8	6,0
Prescripciones con vía de administración no permitida en Neofax®.	16	0,7	1,2
Prescripciones con indicación no recogida en Neofax®.	13	0,6	0,9

*N= número de veces que el motivo se presentó.

**%= Porcentaje que dicho motivo ocupa en relación a las 2166 prescripciones analizadas

***%FFT= Porcentaje que el motivo ocupa en relación a las 1359 prescripciones realizadas fuera de ficha técnica.

Se identificaron algunos principios activos de los que se encuentran dentro de la lista de medicamentos esenciales según la OMS[102] para su administración oral como clorhidrato de metadona, espironalactona, fenobarbital, furosemida, hidroclorotiazida o propranolol; y otros de uso extendido en neonatología como colirio de ciclopégico 0,5% y fenilefrina 2,5 % que no existen comercializados en las concentraciones adecuadas para el paciente neonatal por lo que precisaron de fórmulas magistrales.

Además se utilizaron otros medicamentos, también considerados esenciales y que, pese a poseer presentaciones que por sus características galénicas sería posible administrar en niños (omeprazol, rocuronio, cefazolina, dopamina, fluconazol, insulina o lamivudina) se comercializaban sin haberse establecido su seguridad y eficacia en ellos (según FT), igualmente ocurre con linezolid, meropenem y clortetraciclina oftálmica, medicamentos no considerados esenciales pero de frecuente uso.

La FT de otros medicamentos muy utilizados como fentanilo o furosemida (ambos como solución intravenosa) especificaba su contraindicación en el paciente neonatal; otras de las fichas analizadas no estaban adaptadas a la población a la que se administraba, cabe destacar las pertenecientes a adrenalina inyectable, amfotericina b liposómica intravenosa, dobutamina inyectable, polivitamínico jarabe, dexametasona inyectable, fenobarbital inyectable, gentamicina intravenosa, gluconato cálcico inyectable, hidrocloreuro de morfina inyectable, mupirocina pomada y sulfadiazina de plata crema puesto que su uso es habitual en neonatología. En la FT de otros medicamentos aparecen excepciones que comprenden al neonato: ampicilina, paracetamol, ranitidina, tobramicina colirio y valproato sódico, entre otros.

El detalle y la frecuencia con que produjeron usos FFT en los diferentes medicamentos analizados pueden consultarse en el anexo 13. Cabe destacar el empleo de sulfato de ferroglicina o colecalciferol-colesterol solución oleosa como preventivos de estados carenciales que no se encuentra reflejado en su FT y sin embargo se prescribe en 58 y 42 pacientes respectivamente. El citrato de cafeína no fue motivado por apnea primaria en 22 ocasiones. Otros ejemplos son la cefotaxima y la vancomicina que tienden a prescribirse en intervalos de tiempo diferentes a los reflejados en su FT.

Análisis inferencial.

Análisis de los Factores de Riesgo para RAM:

Al analizar el número de fármacos prescritos en relación a la presencia de RAM, observamos que el número de neonatos que sufren RAM aumenta conforme lo hace el número de prescripciones que este había recibido (Tabla XV).

Tabla XV: Aparición de reacciones adversa según número de prescripciones realizadas al recién nacido.

Prescripciones	Presencia de reacción adversa		Total
	NO	SI	
0	69 (100%)	0(100%)	69
1-2	139 (98,6%)	2(1,4%)	141
3-4	18(78,3%)	5(21,7%)	23
>5	35(43,8%)	45(56,3%)	80
Total	261(83,4%)	52(16,6%)	313

Chi-cuadrado= 128,408 y $p < 0,001$.

Igualmente al analizar la relación existente entre las diferentes variables, se observa que existe relación entre el uso de medicamentos FFT y la aparición de RAM, observándose que solo un 0,6 % de los pacientes a los que no se les realizó ninguna prescripción FFT sufrieron la aparición de RAM, mientras que cuando se prescribió al menos un medicamento de modo FFT esta incidencia aumenta hasta el 38,6% (Tabla XVI).

Tabla XVI: Pacientes que presentaron reacciones adversas y fármacos fuera de ficha técnica.

		Presencia de reacción adversa		Total
		NO	SI	
Prescripción fuera de ficha técnica	NO	180(99,4%)	1(0,6%)	181
	SI	81 (61,4%)	51(38,6%)	132

Chi-cuadrado = 79,916 y $p < 0,001$

Al revisar si los medicamentos implicados en dichas RAM eran FFT o no, observamos que el 5,1% de los fármacos están implicados en la producción de RAM mientras que los prescritos de modo FFT lo estaban en un 5,7%.

Esta relación cobra mayor coherencia cuando analizamos el conjunto de los medicamentos utilizados en el paciente (Tabla XVII). Al aumentar el número de medicamentos prescritos FFT, también aumentan la ocurrencia de RAM en este. Se ha observado que a 43 pacientes de los que sufrieron RAM se habían prescrito 5 o más medicamentos de modo FFT.

Tabla XVII: Aparición de reacciones adversa según número de prescripciones fuera de ficha técnica.

Nº de FFT	Presencia de RAM		Total
	NO	SI	
0	180 (99,5%)	1 (0,5%)	181
1 y 2	43 (97,7%)	1 (2,3%)	44
3 y 4	17 (70,8%)	7 (29,2%)	24
>5	21 (32,8%)	43 (67,2%)	64

Chi-cuadrado = 161, 127. Y $p < 0,005$

Excluyendo los pacientes a los que no se les había administrado medicación los resultados obtenidos fueron similares.

Al aplicar modelo de regresión logística, con la variable de al menos una RAM como variable dependiente, incluyendo las variables de: número de prescripciones, número de prescripciones FFT, sexo (codificado como 0=mujer y 1=varón), peso, talla, perímetro craneal, días de vida, edad gestacional, crecimiento intraútero, duración de la estancia y unidad en la que el paciente había ingresado (codificado 1= UCIN y 2= CM); encontramos que el número de prescripciones realizadas FFT sigue siendo factor de riesgo sobre el desarrollo de RAM (Tablas XVIII y XIX).

Tabla XVIII: Modelo inicial de regresión logística con al menos una RAM como variable dependiente.

Variables	Significación	Exp B (Odds-Ratio)
Número de prescripciones	0,539	0,957
Número de prescripciones FFT	0,000	1,610
Sexo	0,373	1,563
Peso	0,976	1,000
Talla	0,176	0,879
Perímetro Craneal	0,507	0,922
Edad	0,511	0,932
Edad Gestacional	0,053	1,288
CIR	0,255	0,367
Duración de la Estancia	0,350	1,007
Lugar donde ingresó	0,772	0,817
Constante	0,421	0,014

P global del modelo $< 0,001$.

Tabla XIX: Modelo final de regresión logística con al menos una RAM como variable dependiente.

Variables	Significación	Exp B (<i>Odds-Ratio</i>)
Número de prescripciones	0,760	0,980
Número de prescripciones FFT	0,000	1,547
Sexo	0,371	1,534
Peso	0,135	0,999
Edad Gestacional	0,115	1,223
CIR	0,267	0,378
Constante	0,022	0,000

P global del modelo < 0,001.

Parece tener mayor influencia en el desarrollo de RAM el número de medicamentos prescritos de modo FFT que el número total de prescripciones realizadas. Según muestra el modelo, el uso FFT aumenta aproximadamente un 50% el riesgo de RAM. Siendo el valor P global del modelo menor a 0,001.

Potencial consumo de recursos originado por las RAM y los FFT.

Al analizar la influencia de las RAM sobre la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes, se evidencia que ambas se relacionan. Al comparar las medias de la duración de la estancia hospitalaria mediante T de Student entre aquellos pacientes que sufrieron RAM y los que no lo hicieron, se obtienen diferencias significativas en el modelo bivalente (Tabla XX).

Tabla XX: Comparación de la duración de la estancia hospitalaria entre aquellos pacientes que presentaron reacción adversa y los que no.

Reacción adversa	Nº de pacientes	Media	Desviación Típica
NO	258	9,9	20,6
SI	55	48,1	41,1

*p< 0,001.

El modelo anova de una vía (Tabla XXI) evidencia que esta relación se produce en diferente magnitud dependiendo del número de RAM que aparezcan en el paciente.

Tabla XXI: Comparación de la duración de la estancia hospitalaria según el número de reacciones adversas que aparecen en el paciente.

Número de RAM	N*	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
0	261	9,9	20,6	7,4	261
1	24	37	33,9	22,6	24
2	12	39,2	32,2	18,8	12
3	11	78,9	42,0	50,7	11
>3	5	76,4	57,9	4,5	5
Total	313	16,6	29,3	13,4	313

RAM= Reacción adversa a medicamentos.

*N= número de Pacientes.

Anova; p = 0,001.

Al comparar las medias de la duración de la estancia hospitalaria entre aquellos pacientes que tuvieron prescripciones FFT y los que no lo hicieron mediante T de Student, se obtienen diferencias significativas en el modelo bivariante (Tabla XXII).

Tabla XXII: Comparación de la duración de la estancia hospitalaria entre aquellos paciente que presentaron prescripciones fuera de ficha técnica y aquellos que no lo hicieron.

Prescripción fuera de ficha técnica	N	Media	Desviación Típica
NO	181	4,5	6,1
SI	132	33,2	38,8

*N= número de pacientes.

p < 0,001

En el modelo anova de una vía, esta diferencia se observa aún más marcada cuando el número de prescripciones FFT es mayor de 5 (Tabla XXIII).

Tabla XXIII: Comparación de medias de la duración de la estancia según el número de prescripciones fuera de ficha técnica.

Nº prescripciones FFT	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0	4,5	6,1	3,6	5,4
1	19,1	52,2	-1,9	40,2
2	11,5	9,5	6,8	16,3
3	21,9	18,1	9,7	34,1
4	17,6	10,3	11,4	23,8
>5	50,2	37,1	40,9	59,4
Total	16,6	29,2	13,4	19,9

*FFT= fuera de ficha técnica.

Anova; p < 0,001.

En el modelo de regresión lineal múltiple con variable dependiente la estancia hospitalaria, que incluía: número de prescripciones, número de prescripciones FFT, presencia de RAM, sexo (codificado 0=mujer y 1=varón), peso, talla, perímetro craneal, días de vida, edad gestacional y existencia de CIR (codificado 0=no y 1=sí), hemos encontrado que el número de prescripciones es la variable directamente relacionada con la duración de la estancia (Tabla XXIV).

Tabla XXIV: Modelo inicial de regresión lineal múltiple con duración de la estancia hospitalaria como variable dependiente.

Variables	Coeficientes no estandarizados		Significación
	B	Error típico	
(Constante)	30,003	26,083	0,251
Número de prescripciones	0,663	0,101	0,000
Número de prescripciones FFT	2,412	1,872	0,199
Presencia de RAM	1,605	4,670	0,731
Sexo	2,678	2,495	0,284
Peso	-0,002	0,004	0,665
Talla	-0,490	0,508	0,336
Perímetro Craneal	-0,016	0,591	0,979
Edad	-0,188	0,413	0,649
Edad Gestacional	0,017	0,743	0,982
CIR	-0,323	4,364	0,941
Estancia media del GRD	0,307	0,110	0,006

FFT= fuera de ficha técnica.

P global del modelo < 0,001.

Tabla XXV: Modelo final de regresión lineal múltiple con duración de la estancia hospitalaria como variable dependiente para valorar la posible influencia de las reacciones adversas sobre ella.

Variables	Coeficientes no estandarizados		Significación
	B	Error típico	
(Constante)	27,643	25,855	0,286
Nº de prescripciones	1,370	0,388	0,000
Sexo	2,712	2,487	0,276
Estancia media del GRD	0,353	0,097	0,000
Nº de prescripciones FFT	-0,923	0,498	0,065
Peso	-0,002	0,004	0,653
Presencia de RAM	4,382	4,420	0,322
Talla	-0,487	0,506	0,336
Perímetro craneal	0,081	0,592	0,891
Edad	-0,076	0,413	0,855
Edad Gestacional	-0,008	0,735	0,991

FFT= fuera de ficha técnica

RAM= reacción adversa a medicamentos

P global del modelo < 0,001.

Tras ajustar el modelo para valorar la posible influencia de las reacciones adversas, se observa que el número de fármacos prescritos al paciente y la estancia media del GRD se relacionan significativamente con la estancia. (Tabla XXV).

En el modelo final vemos que el uso de fármacos FFT posee coeficiente negativo y, además, no posee significación (Tabla XXVI).

Tabla XXVI: Modelo Final de Regresión lineal múltiple con duración de la estancia hospitalaria como variable dependiente para valorar la posible influencia de las prescripciones fuera de ficha técnica sobre ella.

Variables	Coeficientes no estandarizados		Significación
	B	Error típico	
(Constante)	35,759	14,439	0,014
Nº de prescripciones	1,371	0,370	0,000
Sexo	2,703	2,376	0,256
Talla	-0,711	0,300	0,019
Estancia media del GRD	0,396	0,084	0,000
Nº de prescripciones FFT	-0,878	0,480	0,068

FFT= fuera de ficha técnica
P global del modelo < 0,001.

Siendo el p global de modelo < 0,001.

El número de fármacos prescritos al paciente y la estancia media del GRD son las únicas variables con claro efecto. La relación con el número de fármacos prescritos, al menos parcialmente, no tiene una relación causal; ya que es de esperar que conforme se alarga la hospitalización del paciente este requiera de mayor número de fármacos. No obstante, podemos ver que la estancia media del GRD en la que fue agrupado el paciente tiene una buena correlación con la duración real de la estancia de dicho paciente (Tabla XXVII). Lo que sugiere que el modelo utilizado es válido.

Tabla XXVII: Modelo Final de Regresión lineal múltiple con duración de la estancia hospitalaria como variable dependiente para valorar la validez del análisis.

Variables	Coefficientes no estandarizados		Significación
	B	Error típico	
(Constante)	2,971	1,699	0,081
Estancia media del GRD	0,906	0,070	0,000

P global del modelo < 0,001.

En resumen, podemos decir que aunque en los modelos bivariantes se muestre relación entre la aparición de RAM y la utilización de FFT con la duración de la estancia, esta relación desaparece cuando consideramos otras variantes que potencialmente podrían influir. No podemos descartar que con estudio de tamaño muestral mayor puedan establecerse dichas relaciones.

Discusión:

Uso de medicamentos:

Al igual que en otras edades de la vida la farmacoterapia es una de las estrategias terapéuticas más utilizadas. El 78% de los recién nacidos recibieron medicamentos, realizándose un total de 2166 prescripciones, lo que supone un promedio de 7 medicamentos por niño. Con este extenso uso es de esperar un amplio espectro de efectos indeseables.

Las características sociodemográficas y los motivos de hospitalización de los pacientes incluidos en nuestro estudio son similares a la descripción realizada por Feal Cortizas¹⁵² en 6 unidades neonatales españolas y 346 neonatos, sin embargo, el número de prescripciones totales y por paciente es mayor en nuestro estudio (2,4 frente a 6,97), el catálogo de presentaciones farmacéuticas utilizadas fue similar. Estas diferencias no son fácilmente explicables ya que en el citado trabajo no especifica que se ha considerado “prescripción” pero nosotros hemos considerado una nueva prescripción el cambio de la pauta de administración de un mismo medicamento. El tipo de paciente, según las características descritas en sus resultados, es similar al analizado en nuestro estudio, sin embargo no especifican si eran pacientes críticos o no. En nuestro estudio se analizaron pacientes críticos e ingresados en cuidados medios, el hecho de incluir pacientes críticos hace que aumente de manera considerable el número de fármacos analizados. Además, el cálculo del número de prescripciones por paciente lo realizan en base a los datos obtenidos de dos cortes de prevalencia de los niños ingresados en ese momento, mientras que nosotros lo calculamos a través de los datos recogidos en los pacientes desde su ingreso hasta el alta.

Estudios españoles e internacionales en neonatos coinciden en nuestro hallazgo sobre los antibióticos como grupo terapéutico más utilizado. Las infecciones materno-fetales y nosocomiales, así como la prematuridad son factores de riesgo para desarrollar síndromes infecciosos y por tanto es previsible un aumento de infecciones a esta edad y como

consecuencia una alta tasa de prescripción de antibióticos^{153, 154}. Por el contrario, otros autores españoles¹⁵² identifican el polivitamínico como medicamento más utilizado en neonatología, mientras que en nuestra unidad ocupó el decimoquinto lugar, esto puede ser motivado porque durante la recolección de datos de nuestro estudio tuvo lugar un cambio en el protocolo de profilaxis de carencias nutricionales (por actualización de la evidencia al respecto) cambiando los estándares de tratamiento hacia la prescripción de vitamina D (Colecalciferol-colesterol solución oleosa). El segundo medicamento más utilizado en el estudio reseñado anteriormente fue la teofilina que no se encuentra actualmente en nuestro catálogo, ya que dicho medicamento se utilizaba en neonatología como tratamiento de las apneas del prematuro. La publicación de los datos obtenidos en este estudio fue en 2002, en ese momento no se encontraba comercializado en nuestro país el citrato de cafeína que posteriormente se autorizó como medicamento huérfano en la apnea del RN con un índice beneficio/riesgo^{155, 156} mejor que el de la teofilina y que, con el paso de los años, lo ha sustituido. El citrato de cafeína sí ocupa el primer lugar en utilización en nuestra descripción.

Reacciones Adversas a Medicamentos:

El 17% de pacientes presentaron alguna reacción adversa y el 5% de las prescripciones dieron lugar a algún efecto indeseable. Estas cifras indican claramente la importancia de las RAM en este tipo de pacientes. Aunque no hemos intentado evaluar la “evitabilidad”, no podemos olvidar que muchas de ellas son de tipo A (75%), y que este tipo de RAM son “previsibles” dentro de las acciones farmacológicas del medicamento, y por tanto teóricamente podrían evitarse, o al menos reducirse, con un ajuste posológico cuidadoso. Ambos aspectos resaltan la necesidad de investigar con más profundidad en lo referente a los efectos de los medicamentos en estos grupos de edad.

Las tasas de incidencia de RAM descritas hasta el momento en neonatología varían entre 10 % y 30%⁴⁹ siendo difícil extraer conclusiones

puesto que de unos estudios a otros varía la organización del servicio neonatal donde se lleva a cabo y el sistema que se utiliza para la identificación de la RAM. De todos los estudios analizados, el que más se asemeja a la metodología utilizada en el nuestro detectó que un 27.1%¹⁰⁷ de los pacientes ingresados en una UCIN sufrían al menos una RAM, en nuestro hospital los porcentajes son algo menores solo un 17.3%. Si se tenían en cuenta todos los pacientes ingresados en neonatología, al seleccionar solo aquellos pacientes que ingresaron en UCIN, obtuvimos que un 44,4% de los pacientes sufrieron al menos una RAM.

Tabla XXVIII: Reacciones adversas en los recién nacidos ingresados en cuidados intensivos.

Nº de reacciones adversas	Nº de Pacientes	
	Frecuencia	Porcentaje
0	56	56,6 %
1	16	16,2 %
2	11	11,1 %
>2	11	11,1 %
Total	94	100

Aranda^{107, 144} llevó a cabo su recogida de datos en 1982, por lo que esta diferencia era de esperar puesto que en los últimos años, el avance de la terapéutica ha hecho posible la viabilidad de RN desde la 25 SEG y ello ha derivado en que los pacientes ingresados en las UCIN y los fármacos utilizados en ellos posean características diferentes a aquellos que ingresaban en los años 80.

En comparación con el citado estudio, el número de RAM por paciente sigue una distribución similar: la mayoría de los pacientes solo sufrieron una RAM y el número máximo de reacciones identificadas en un solo paciente fueron 7 y 8¹⁰⁷.

Los resultados obtenidos sobre el análisis de los grupos farmacológicos implicados en la producción de RAM coinciden con los obtenidos por Du³⁵ en su estudio sobre pacientes de UCIN: Los antineoplásicos fue el grupo de fármacos que más frecuentemente originó RAM siendo el porcentaje de reacciones atribuibles a este grupo farmacológico similares en ambos estudios (0.22% Vs 0.28%) y el citrato de cafeína también fue uno de los principios activos identificado entre los que con mayor frecuencia originaron RAM aunque lo fue en menor medida (0.03 Vs 0.16%). Algo similar ocurría en otros estudios^{157, 158} y en la descripción de Aranda¹⁴⁴ donde en el listado de los principios activos relacionados con RAM abundaban los pertenecientes al grupo de los antimicrobianos.

Al cotejar los resultados obtenidos sobre la caracterización de las RAM observadas, con las notificaciones voluntarias de la base de datos del SEFV para niños entre 1982-1991¹⁵⁷, nos encontramos con que los resultados difieren. En ambas poblaciones las RAM más frecuentes son las moderadas, sin embargo en nuestros pacientes se identificó un mayor porcentaje de RAM graves que el obtenido en el citado informe. Ambos estudios, pese a utilizar sistemas similares para analizar la gravedad, recogen información sobre población ligeramente diferente, las notificaciones voluntarias del SEFV son sobre cualquier niño menor de 14 años mientras que las RAM identificadas en el presente estudio ha sido sobre RN hospitalizados lo que supone una vulnerabilidad añadida y por tanto una posible complicación de la RAM. Otros estudios en población más similar¹⁴⁴ (UCIN de Montreal, neonatos con las mismas características antropométricas que los nuestros) el porcentaje de RAM graves se acerca más (14,7%) aunque las moderadas disminuyen (25%) a favor de las leves (60,3%), sin embargo, ambos resultados no son comparables puesto que no fue posible cotejar si los sistemas utilizados para calificar la intensidad de las RAM eran semejantes. En nuestro estudio se evaluó la intensidad según el sistema de Velnuet pero esto puede llevarse a cabo por multitud de sistemas (inclusive la subjetividad del evaluador) y en el diseño del estudio referenciado no se especifica qué criterios se siguieron.

El aparato que generalmente se encuentra como el afectado mayor número de veces en los estudios pediátricos es la piel^{157, 131, 159} siendo este tipo de reacciones minoritarias en nuestros resultados (y en otros estudios como el realizado por Speranza y Cols²³). Resultados difíciles de comparar puesto que ni la población coincide (0-14 años frente a menores de un mes) ni el sistema de identificación de RAM es el mismo (notificaciones voluntarias frente a monitorización intensiva) sin embargo, arroja algo de luz sobre la suposición de que las RAM que tienen lugar en los niños menores de un mes pueden diferir de las ocurridas en el resto de la población pediátrica. Si nos centramos en poblaciones similares¹⁰⁷ encontramos que la distribución por órganos es algo más semejante a la que se produce en nuestro estudio puesto que la piel es la menos afectada y el aparato cardiovascular se encuentra entre los más frecuentemente afectados, sin embargo continuamos encontrando diferencias.

La dificultad para encontrar bibliografía previa sobre las reacciones identificadas es mayor en neonatología que en la población pediátrica en general. De las RAM que identificamos en nuestro estudio el 10,3% solo estaban publicadas de manera anecdótica y el 10,3 % no estaban descritas previamente, mientras que en las notificaciones de RAM pediátricas notificadas en España estos porcentajes son 6,8% y 9,2% respectivamente¹⁵⁷.

Según describe Aranda¹⁰⁷ el mecanismo de producción de RAM es un efecto farmacológico en el 67,6% de las ocasiones, resultado reproducido en nuestro estudio (69%), sin embargo necesitaron tratamiento mayor número de RAM (56,2 %) y en menor número de ocasiones se suspendió el fármaco causante (16,9%). El 38% de las RAM identificadas en nuestro estudio necesitaron tratamiento pero en 25,8 % de las ocasiones se suspendió el fármaco causante.

Para aquellas RAM identificadas en nuestro estudio de las que no existía descripción previa en las publicaciones consultadas, se repitió la búsqueda bibliográfica ampliando las palabras clave, utilizando esta vez el

aparato u órgano corporal en el que tenía lugar la RAM y el grupo farmacológico con el que se relacionaba el fármaco implicado:

- Se han descrito casos de hepatotoxicidad e iatrogenia hepatobiliar asociada a ampicilina. Dicho fármaco desplaza a la bilirrubina sanguínea de su unión a la albumina que afecta la eliminación fecal de esta. Sin embargo no hemos encontrado descritas consecuencias clínicas de ello ni descripción de pacientes que hayan sufrido un episodio similar¹⁵⁹⁻¹⁶¹.
- Se han relacionado enfermedades hepáticas con modificación en la eliminación de cafeína, y a esta con la inhibición de rutas metabólicas como la del citocromo p450 pero no existe ningún hallazgo sobre su efecto sobre los niveles de bilirrubina sanguínea^{162, 163}.
- Las publicaciones con evidencia suficiente existentes sobre los polivitamínicos son escasas y cuando se habla de reacciones adversas tan solo se citan alteraciones gastrointestinales y alteraciones de la conducción nerviosa. Dichas publicaciones no se llevaron a cabo en dosis similares a las administradas en Neonatología ni en situación de profiláctica¹⁶⁴.
- Existen publicaciones previas donde se relacionan los tratamientos con sildenafil con aumentos de las cifras de glucemia en sangre pero estos se llevaron a cabo en pacientes diabéticos, situaciones de resistencia a insulina o modelos animales. No se ha identificado ningún caso clínico publicado para pacientes sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa¹⁶⁵⁻¹⁶⁹.

Uso de medicamentos según su autorización de comercialización.

El 64% de las prescripciones que se realizaron no estaban contempladas en la ficha técnica, aunque casi la mitad de estas aparecían en el Neofax®. Por un lado, estos resultados señalan que el conocimiento regulatorio va por detrás de conocimiento clínico ya que una proporción

alta de lo no reflejado en la ficha técnica es práctica refrendada por los estándares de cuidado neonatal. En este sentido, serían necesarias estrategias por parte de las agencias reguladoras para que este conocimiento puede ser incorporado a la ficha técnica, ya que, en última instancia, este es el documento oficial en el que la administración sanitaria hace patente la manera en la que debe utilizarse el medicamento y parece lógico que lo que es habitual en la práctica clínica aparezca en este documento. No obstante, también es muy llamativo que el 26% de las prescripciones no estén avaladas por la ficha técnica ni por Neofax®. Obviamente, este dato indica claramente la necesidad de potenciar la investigación clínica en los neonatos, con el fin de que seamos capaces de tomar decisiones clínicas fundamentadas.

Las tasas de utilización de medicamentos FFT en otros estudios oscilan entre el 45% - 60% en los pacientes menores de un mes^{114, 130, 131, 133}, los porcentajes varían dependiendo de la definición que se le dé al “uso fuera de ficha técnica de medicamentos” y el país donde se lleve a cabo. En el informe publicado por la EMA en 2010 sobre el uso pediátrico de medicamentos en Europa¹⁷⁰ las tasas de medicamentos utilizados sin autorizar o FFT pueden llegar hasta el 90 % en pacientes prematuros y en los RN. Como era de esperar, existen diferencias en cuanto a los medicamentos aprobados entre los diferentes países que participaron y en relación al catálogo analizado en nuestro estudio, aunque los datos recogidos en dicho informe confirman la escasez de información en el RN. Estudios con similares condiciones de autorización y tipo de pacientes¹⁵³ (en la UCIN de Valld’Hebron en 2003) calculan porcentaje de prescripciones FFT similares a los nuestros. Del análisis realizado hemos de extraer que todas las medicaciones analizadas el 64,12 % se utilizaron FFT, resultado similar al obtenido por Oguz¹²⁹ en su estudio multicéntrico (62.3%) que, pese a ser en UCIN (17 centros de Turquía) las características de los neonatos analizados son muy similares a los incluidos en nuestro estudio. En este mismo estudio se identificó que 47.6 % de las prescripciones no se ajustaban al compendio farmacoterapéutico que consideraban “estándar”

mientras que nosotros solo identificamos un 26% de las prescripciones; esta diferencia puede ser debida a que el compendio que ellos utilizan es adaptado al paciente pediátrico en general, mientras que el Neofax® (utilizado en nuestra revisión) es específico para este tipo de paciente.

De este mismo estudio¹²⁹ se extrae que los motivos que habitualmente causan utilización FFT también coinciden en orden de aparición, en ambos estudios la causa más frecuente fue la escasez de información específica para RN (que en nuestro estudio comprende el motivo 1.3 y 1.5) seguido de la dosificación y la frecuencia de administración. Sin embargo, en su estudio, el porcentaje de presentaciones para adultos es mucho mayor (20,5%) esta diferencia esté causada posiblemente por realizarse en países donde el catálogo de medicamentos comercializados no es el mismo. Otro estudio equiparable al nuestro identificó una tasa de FFT del 79 % en UCIN y aunque los motivos se analizan para todos los pacientes pediátricos, siguiendo otras directrices y en otro país; la principal causa identificada es la falta de información y adaptación de los medicamentos para este tipo de paciente¹²⁷.

Shirkey¹²¹ definió a los niños como huérfanos terapéuticos puesto que consideraba que los medicamentos no siempre se probaban en ellos y por tanto tampoco se aprobaban oficialmente para su uso en esta población (especialmente para niños muy pequeños). En 2007, la OMS¹³⁶ elabora una lista de “medicamentos esenciales” que contiene aquellos que cubren las necesidades de atención de salud prioritarias de la población (selección basada en la prevalencia de las enfermedades y en su seguridad, eficacia y coste), con la finalidad de que los medicamentos esenciales estén disponibles en todo momento, en cantidades suficientes, en las formas farmacéuticas apropiadas, con una calidad garantizada, y a un precio asequible para las personas y para la comunidad. Sin embargo, tras cotejar el uso de medicamentos realizado en nuestra unidad, se observa que, pese a la continua evolución de la farmacoterapia en esta área, hoy en día continúan existiendo carencias¹⁰².

La farmacia de nuestro hospital tuvo que preparar fórmulas magistrales para un total de 44 pacientes (15%) mientras que en el estudio realizado en 2002 en 6 hospitales españoles¹⁵² fueron necesarias en el 22% de los pacientes. Las fórmulas magistrales más frecuentemente también variaron, diferencia que cabe esperar puesto que industria farmacéutica evoluciona y cada vez se están desarrollando más fármacos adaptados para su uso neonatal. Un signo de esto es que los dos medicamentos identificados en el citado estudio como utilizados más frecuentemente sin ser autorizados por la AEMPS (citrato de cafeína y salbutamol) en el momento de nuestro estudio si se encuentran comercializados con fichas técnicas y presentaciones adaptadas al neonato.

La FT de muchos de los medicamentos usados FFT no estaban adaptadas al paciente o en su FT aparecen excepciones que comprenden al neonato, sin embargo con frecuencia su uso si se encuentra aprobado en otros países o recogido en el compendio Neofax®. Esto suele estar motivado por la falta de solicitud de nuevas indicaciones por parte de la empresa que comercializa el fármaco y los altos requisitos de seguridad que se establecen en nuestro entorno para poder modificar las condiciones de comercialización de un fármaco. Eventos que conllevan necesidad de datos y un tiempo que generalmente superan las necesidades para la modificación de la práctica clínica habitual. Esto pone de manifiesto una vez más la necesidad de investigación independiente en este área con la finalidad de demostrar la calidad, la inocuidad y la eficacia de los medicamentos en neonatología según establece la Normativa Europea¹⁴³.

Factores de riesgo para la aparición de RAM.

Al analizar la influencia existente entre los considerados posibles factores de riesgo para la aparición de RAM, se observó que existía relación entre el uso de medicamentos FFT y la aparición de RAM, observándose que solo un 0,6 % de los pacientes cuyos medicamentos estaban todos prescritos según su FT desarrollaron RAM, mientras que cuando se utilizaba al menos un medicamento FFT esta cifra aumentaba hasta el

38,6%. Esta relación se mantiene en el modelo de regresión logística tras ajustar por otras variables que potencialmente podrían originar confusión ($OR = 1,547$). Estos resultados sugieren fuertemente que la prescripción de fármacos FFT es un factor independiente del número de fármacos para producción de RAM. La revisión sistematizada que se efectuó de la edad pediátrica sobre 52 estudios entre los años 1999 a 2006, se identificó que este tipo de práctica conllevaba las RAM más frecuentes¹²³. Por otro lado, al analizar directamente las prescripciones realizadas, el 5,1 % de los fármacos prescritos según FT conllevaron RAM, este índice aumentó hasta el 5,7 % cuando el medicamento prescrito estaba FFT, lo que podría sugerir que las prescripciones FFT por si mismas tienen influencia directa sobre la aparición de RAM pero además también de modo indirecto al interaccionar con otros fármacos que fueron prescritos según FT. Nuestros datos sugieren fuertemente que el utilizar fármacos sin los datos básicos sobre su seguridad y eficacia origina efectos adversos y justifican claramente todas las actividades regulatorias emprendidas desde la administración para mejorar el desarrollo de la terapéutica farmacológica en pediatría en general y en neonatos en particular. Podemos afirmar que la carencia de información sobre la farmacoterapia neonatal hace necesarios estudios que garanticen que nuevos medicamentos pediátricos y que los ya comercializados estén plenamente adaptados a las necesidades específicas de los neonatos. Es indispensable suplir las carencias existentes en investigación pediátrica para obtener resultados en situaciones clínicas reales que nos permitan comparar evidencias de daño con efectividad en neonatología. Con la finalidad de mejorar la seguridad de los medicamentos en neonatos basándonos en experiencia neonatal, por tanto, se requieren estrategias especiales para el desarrollo de medicamentos en los menores de un mes.

Bates, sin restricciones en la edad, identificó que la tasa de RAM en pacientes hospitalizados aumenta exponencialmente con la exposición a 4 o más medicamentos¹⁰⁵, datos similares a los obtenidos en nuestro estudio donde esta relación cobra mayor fuerza a partir de la prescripción de 5

fármacos. Sin embargo, otros estudios en UCIN observaron que el 15%-30% de los RN que recibieron más de 10 medicamentos experimentó al menos una RAM^{106, 107}.

Datos compatibles pero diferentes a los obtenidos por Turner¹³⁴ donde un 6% de las RAM eran producidas por fármacos FFT. Cabe señalar, que la población del citado estudio era de 3 meses de edad. Algo similar pasa al cotejar los datos con los publicados por Choonara¹⁷¹, que estudió a la población pediátrica en general, identificando un 20% RAM por FFT. Mason¹¹⁹ en la revisión que realiza en este sentido sobre la literatura en 2011 concluye que el uso de medicamentos FFT en niños puede ser factor de riesgo para desarrollar RAM pero que eran necesarios más estudios puesto que los realizados hasta ese momento seguían diferentes metodologías y definiciones. El presente estudio refuerza dicha afirmación, puesto que al evaluar los posibles factores de riesgo para la aparición de RAM la utilización de medicamentos FFT fue confirmada como uno de ellos y, además, se identificó mayor posibilidad de aparición de RAM cuando se realizaba una prescripción de este tipo.

Consumo de recursos originado por las RAM y los FFT.

Se estudió la posible influencia de diferentes variables en la duración de la estancia pero el número de prescripciones realizadas y la estancia media del GRD fueron los únicos factores de riesgo identificados sobre el desarrollo de RAM. La validez del modelo era adecuada, ya que al comparar la estancia del paciente con la estancia media asignada a su GRD se obtuvo que por cada unidad que aumentaba la variable dependiente lo hacía en 0,9 la independiente.

En líneas generales, los resultados obtenidos en nuestro análisis están en concordancia con las escasas publicaciones existentes al respecto, las diferencias detectadas eran esperadas por la variación en las

características de los pacientes, sistema de evaluación utilizado y farmacoterapias.

CONCLUSIONES:

- Las reacciones adversas a medicamentos tienen una alta incidencia en los niños ingresados en los servicios de neonatología.
- Las reacciones adversas más frecuentes son aquellas que se presentan de manera aguda y moderada, duran menos de una semana y son molestas para el niño. Aunque son de difícil imputabilidad, en un alto porcentaje son derivadas de acciones definidas para los propios fármacos que las producen.
- La necesidad de utilizar medicamentos fuera del estándar establecido en sus fichas técnicas es una práctica frecuente en neonatología, producida mayoritariamente por falta de información específica adaptada a este tipo de paciente.
- Las reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en los pacientes que reciben mayor número de fármacos FFT.
- Las reacciones adversas y la utilización de medicamentos FFT no parecen tener efecto relevante y significativo, para confirmar su relación serían necesarios estudios de mayor tamaño muestral.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio por el que se regula la Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. BOE [Internet]. 2013 [citado 12 Agosto 2013]; 179:55066-92. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2013/07/27/pdfs/BOE-A-2013-8191.pdf>.
2. Davies DM. History and epidemiology. In: Davies DM, Ferney RE, Glanville DE. Textbook of adverse drug reactions. 4th ed. New York: Oxford University Press; 1991. 1-15.
3. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2^a ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. 1-48.
4. Baños JE. Reacciones adversas a los Medicamentos. En: Baños JE, Albaladejo M. Principios de farmacología clínica: bases científicas de la utilización de medicamentos. Barcelona: Masson; 2002. 69-87.
5. Laporte JR. Farmacovigilancia en el hospital. En: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2^a ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. 219-31.
6. Council of International Organizations of Medical Sciences International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Genève: CIOMS; [Internet]. 2002 [cited 2012 May 12]; Available from: http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf.
7. Capella D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento, 2^a ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. 147-69.

8. Jasso L, Castellanos EC, Santos JI. Importancia de la farmacovigilancia en pediatría. Boletín Médico del Hospital Infantil de México [Internet]. 2009 [citado 12 Mayo 2014]; 66(3):213-228. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v66n3/v66n3a2.pdf>.
9. Ball D, Tisocki T. Adverse drug reaction reporting by general medical practitioners and retail pharmacists in Harare--a pilot study. Cent Afr J Med, 1998. 44:190-95.
10. Eland IA, Belton K, Van Grootheest AC, Meiners AP, Rawlins MD, Stricker BH. Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 1999 [cited 2012 April 24];48:623-627. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2125.1999.00060.x/pdf>.
11. Vallano A, Cereza P, Agusti A, Danés I, Aguilera C, Arnau JM. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. Br J Clin Pharmacol [Internet]2005 [cited 2013 May 22];60:653-658. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.2005.02504.x/pdf>.
12. Kareande SC, Kshirsagar NA. Adverse drug reactions in children in developing countries. Nat Med J Indian, 1996. 9(5): 218-21.
13. Kingston MJ, Evans SM, Smith BJ, Berry JG. Attitudes of doctors and nurses towards incident reporting: a qualitative analysis. Med J Australian, 2004. 181(1): 36-9.
14. Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, Leape L, Shea B, Rittenberg E et al, Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. J Am Med Inform Assoc [Internet]. 1998 [cited 2012 January 22]; 5(3): 305-14. Available from: <http://171.67.114.118/content/5/3/305.full>.

15. Leape LL, Lawthers AG, Brennan TA, Johnson WG. Preventing medical injury. *Quality Review Bulletin*, 1993. 19(5): 144-9.
16. Suresh G, Horbar JD, Plsek P, Gray J, Edwards WH, Shiono PH et al. Voluntary anonymous reporting of medical errors for neonatal intensive care. *Pediatrics* [Internet]. 2004 [cited 2012 May 10];113(6):1609-1618. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/113/6/1609.short>
17. World Health Organization . The importance of pharmacovigilance; safety monitoring of medicinal products. Geneva: WHO; [Internet]. 2002 [cited 2012 May 20]; Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42493/1/a75646.pdf?ua=1>.
18. Sharek PJ, Horbar JD, Mason W, Bisarya H, Thurm CW, Suresh G et al. Adverse events in the neonatal intensive care unit: development, testing, and findings of an NICU-focused trigger tool to identify harm in North American NICUs. *Pediatrics* [Internet]. 2006 [cited 2014 may 12]; 118(4): 1332-40. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/118/4/1332.full.pdf+html>.
19. Von Euler M, Eliason E, Ohlen G, Bergman U. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization . *Pharmacoepidemiol and Drug Saf*, 2006. 15 (3):179-84.
20. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. *Jama*, 1995. 274(1): 29-34.
21. Takata GS, Mason W, Taketomo C, Logsdon T, Sharek PJ. Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals. *Pediatrics*, 2008. 121(4): 927-35.

22. Takata GS, Taketomo CK, Waite S. Characteristics of medication errors and adverse drug events in hospitals participating in the California Pediatric Patient Safety Initiative. *Am J Health-Syst-Phar*, 2008. 65(21): 2036-44.
23. Speranza N, Lucas L, Telechea H, Santurio A, Giachetto G, Nanni L. Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados: un problema de salud pública. *Rev Med Urug [Internet]*. 2008 [cited 2013 May 14]; 24:161-66. Available from: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v24n3/v24n3a02.pdf>.
24. Orden del Ministerio de la Gobernación, de 12 de noviembre de 1973, sobre Farmacovigilancia. *BOE [Internet]*. 1973[citado 12 Mayo 2014]; 287: 23190-1. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/1973/11/30/pdfs/A23190-23191.pdf>.
25. Madurga M, Abajo FJ de, Martín-Serrano G, Montero D. El Sistema Español de Farmacovigilancia. En: Grupo IFAS. Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea. Madrid: Jarpyo Editores; 1998. 37-61.
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. FEDRA: Transmisión electrónica de sospechas de reacciones adversas. Madrid: AEMPS [Internet]. 2013 [citado 12 Mayo 2014]; Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/eventosCongresos/2008/docs/EudraVigilance-Information-Day/presentacion.pdf>.
27. Madurga M, Lázaro E, Martín-Serrano G, Quiroga MC. El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano: su historia en cifras. En: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo FJ. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Oviedo: Universidad de Oviedo [Internet]. 2010 [citado 12 Enero 2014]; 31-46. Disponible en: http://www.unioviedo.es/farmacovigilancia/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo_03.pdf.

28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Constitución y desarrollo de la AEMPS. Madrid: AEMPS[Internet]. 2013 [citado 12 Enero 2014]; Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/constDesarrollo/constDesarrollo.htm>.
29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Presentación de La AEMPS ¿Quiénes somos?. Madrid: AEMPS [Internet]. 2013 [citado 12 Enero 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/presentacion/home.htm>.
30. Arosón JK. The modern history of pharmacovigilance. In: Talbot J, Arosón JK. Stephens`Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice. Nueva Delhi: John Wiley & Sons; 2011. 1-101.
31. Rawlins MD, Thompson JW, Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, Ferney RE, Glanville DE. Textbook of adverse drug reactions. 4th ed. New York: Oxford University Press; 1991. 16-38.
32. Vargas E, Cea E, Terleira A, Reacciones adversas a los medicamentos. En: Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A. Farmacología Básica y Clínica / Velazquez. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008. 1189-96.
33. Davies DM, Ferner RE, De Glanville H. Mechanism of adverse drug reactions, In: Davies DM, Ferney RE, Glanville DE. Textbook of adverse drug reactions. 4th ed. New York: Oxford University Press; 1991. 40-5.
34. Laredo L. Estudio de utilización y detección de reacciones adversas por fármacos cardiovasculares en el medio hospitalario [Tesis Doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid [Internet]. 1994[citado 12 Febrero 2014]; Disponible en: <http://pendientedemigracion.ucm.es/BUCM/tesis/19911996/D/0/AD0038701.pdf>.

35. Du W, Lehr VT, Lieh-Lai M, Koo W, Ward RM, Rieder MJ et al. An Algorithm to Detect Adverse Drug Reactions in the Neonatal Intensive Care Unit: A New Approach. *J Clin Pharmacol*, 2012. 53(1): 87-95.
36. Naranjo CA, Busto U, Abel JG, Sellers EM. Empiric delineation of the probability spectrum of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*, 1981. 29: 267-8.
37. Farina JC, Krup P, Tobler HJ. Computer tools in Spontaneous reporting of adverse drug reactions. A multitudinal company approach. In: Ducrot H, Goldberg M, Hoigné R, Middleton P. Conference on computer aid to drug therapy and to drug monitoring. Amsterdam: North-Holland Publishing Company; 1998. 117-123.
38. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Cli Pharmacol Ther* [Internet]. 1981[cited 2012 October 20]; 30:239-45. Available from: <http://www.nature.com/clpt/journal/v30/n2/pdf/clpt1981154a.pdf>.
39. Jucker E, Venulet J. Methods of monitoring adverse reactions to drugs. In: Jucker E. Progress in Drug Research / Fortschritte der Arzneimittelforschung/Progrès des recherches pharmaceutiques. Birkhäuser Basel; 1977. 231-92.
40. Bordal T, Slone D, Jick H. Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program. *JAMA*, 1968. 205(9): 645-7.
41. Vallano A, Agustí A, Pedrós C. Systematic review of studies assessing the cost of adverse drug reactions. *Gac Sanit* [Internet]. 2012[cited 2013 February 21]; 26(3): 277-83. Available From: <http://www.scielosp.org/pdf/gs/v26n3/revision.pdf>.
42. Vargas E, Terleira A, Hernando F, Pérez E, Córdón C, Moreno A et al. Effect of adverse drug reactions on length of stay in surgical intensive care units. *Crit Care Med*, 2003. 31(3): 694-8.

43. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA, 1997. 277(4): 301-6.
44. Miller LA. Safety promotion and error reduction in perinatal care: lessons from industry. J Perinat Neonatal Nurs, 2003. 17(2): 128-38.
45. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I. 1991. Qual Saf Health Care [Internet]. 2004[cited 2013 May 20];13:145-51. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199102073240604>.
46. Simpson JH, Lynch R, Grant J, Alroomi M. Reducing medication errors in the neonatal intensive care unit. Arch of Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet]. 2004[cited 2013 February 21]; 89(6):F480-482. Available from: <http://fn.bmj.com/content/89/6/F480.full>.
47. Cohen MM, et al. Medication safety program reduces adverse drug events in a community hospital. Qual and Saf Health Care, 2005. 14(3): 169-74.
48. Aranaz JM, Aibar C, Vitaller J, Ruiz P. Estudio Nacional de Efectos Adversos ligados a la Hospitalización (ENEAS). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo [Internet]. 2005 [citado 12 Mayo 2014]; Disponible en: https://msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/1_Jesus_Aranaz_ppt.pdf.
49. Lazarou J, Pomeraz B, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA [Internet]. 1998 [cited 2013 March 24]; 279:1200-5. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=187436>.

50. Perez-Blanco V, Fernández de Larrea N, Hernández S, Cuesta I, Amo R del, Bravo P. Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital La Paz registradas en el conjunto mínimo básico de datos (CMBD) durante 2003. *Rev Calidad Asistencial*, 2004. 19(7):433-6.
51. Rodríguez B, Vigil G, Giral B, Hernández S, Jasso G. Farmacovigilancia III. La experiencia Internacional. *Revista Medica del IMSS*, 2005. 43:131-40.
52. Telechea H, Speranza N, Lucas L, Giachetto G, Nanni L, Menchaca A. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. *Farm Hosp* [Internet]. 2012 [cited 2013 May 24]; 36(5): 403-9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130634311002686>.
53. Sammons HM, Choonara I. What is happening to improve drug therapy in children? *Paediatr Child Health* [Internet]. 2007 [cited 2013 May 24]; 17(3): 108-110. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1751722207000157>.
54. Thiesen S, Conroy EJ, Bellis JR, Bracken LE, Mannix HL, Bird KA et al. Incidence, characteristics and risk factors of adverse drug reactions in hospitalized children - a prospective observational cohort study of 6,601 admissions. *BMC Medicine* [Internet]. 2013[cited 2013 May 28]; 11: 237. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/237?fromsource=nelm>.
55. Hernández-Solis M, Juárez-Olguín H. Farmacovigilancia en pediatría. *Acta Pediatr Mex*, 2010. 31(5): 227-32.
56. Pérez LA. Análisis comparativo de los ensayos clínicos pediátricos autorizados en España entre 2007 y 2010. En: XXIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. San Lorenzo de El Escorial. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2010; [citado 13 Agosto 2013]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/publicaciones/jornada/docs/Comunicacion_SEFC_2

010_EC_pediatricos.pdf.

57. Saiz A, Llaez T, López F, Fernández MJ, Andrés F. Ensayos clínicos y planes de investigación pediátrica en España. Los tres primeros años. En: XXIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. San Lorenzo de El Escorial. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2010; [citado 13 Agosto 2013]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/publicaciones/jornada/docs/Clinical_trials_and_PIPs_\(XXIIICongreso_SEFC-El_Escorial_2010\).pdf](http://www.aemps.gob.es/publicaciones/jornada/docs/Clinical_trials_and_PIPs_(XXIIICongreso_SEFC-El_Escorial_2010).pdf).
58. Jacqz-Aigrain E. Drug policy in Europe: Research and funding in neonates: Current challenges, future perspectives, new opportunities. *Early Hum Dev*, 2011. 87, Supplement(0): S27-S30.
59. International Conference on Harmonization (ICH). Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. In: Committee for proprietary medicinal products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99) and in the US [Internet]. Londres: European Medicines Agency; 2000 [cited 2013 January 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf.
60. Giacoia GP, Taylor P, Zajicek A. Drug studies in newborns: a therapeutic imperative. *Clin Perinatol*, 2012. 39(1): 11-23.
61. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* [Internet], 2001 [cited 20 June 2013]; 52(1): 77-83. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.0306-5251.2001.01407.x/full>.

62. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott A, Walley T et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *BMJ* [Internet], 2004 [cited 2013 May 13]; 329: 15-19. Available from: <http://www.bmj.com/content/329/7456/15>.
63. Martínez-Mir I, García-López M, Palop V, Ferrer JM, Rubio E, Morales-Olivas FJ. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Br J Clin Pharmacol* [Internet], 1999 [cited 2013 May 24]; 47(6): 681-688. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2125.1999.00943.x/full>.
64. Hurdle JF, Weir CR, Roth B, Hoffman J, Nebeker JR. Critical gaps in the world's largest electronic medical record: Ad Hoc nursing narratives and invisible adverse drug events. *AMIA: Annu Symp Proc* [Internet], 2003 [cited 2013 May 20]; 309-312. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1480185/pdf/amia2003_0309.pdf.
65. Barrionuevo LS, Esandi ME. Epidemiología de eventos adversos en el servicio de neonatología de un hospital público regional en la Argentina. *Arch Argent Pediat*, 2010. 108: 303-10.
66. Gray JE, Goldmann DA. Medication errors in the neonatal intensive care unit: special patients, unique issues. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet], 2004 [cited 2013 May 14]; 89(6): F472-3. Available from: <http://fn.bmj.com/content/89/6/F472.full>.
67. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1994.
68. Johnson TR, Moore WM, Jeffries JS. *Children Are Different: Developmental Physiology*, 2nd ed. Ohio: Ross Laboratories, 1978.

69. Ward RM, Mirkin BL. Perinatal/neonatal pharmacology. In: Brody TM, Larner J, Minneman KP. Human pharmacology: molecular to clinical. St. Louis: Mosby, 1988. 843-54.
70. Garson A. Medicolegal problems in the management of cardiac arrhythmias in children. *Pediatrics*, 1987. 79:84-8.
71. Weaver LT, Austin S, Cole TJ. Small intestinal length: a factor essential for gut adaptation. *Gut*, 1991. 32:1321-3.
72. Bouayad A, Bernier SG, Asselin P, Hardy P, Bhattacharya M, Quiniou C et al. Characterization of PGE2 receptors in fetal and newborn ductus arteriosus in the pig. *Semin. Perinatol*, 2001. 25, 70-5.
73. Reinalter SC, Jeck N, Peters M, Seyberth HW. Pharmacotyping of hypokalaemic salt-losing tubular disorders. *Acta Physiol Scand*, 2004. 181:513-52.
74. Kunac D, Reith D. Identification of Priorities for Medication Safety in Neonatal Intensive Care. *Drug Safety*, 2005. 28(3): 251-261.
75. Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Adverse drug reactions in newborns, infants and toddlers: pediatric pharmacovigilance between present and future. *Expert Opin Drug Saf*, 2012. 11(1): 95-105.
76. Agunod M, Yamaguchi N, López R, Luhby AL, Glass GB. Correlative study of hydrochloric acid, pepsin, and intrinsic factor secretion in newborns and infants. *Am J Dig Dis*, 1969. 14(6): 400-14.
77. Moazam F, Kirby WJ, Rodgers BM, McGuigan JE. Physiology of serum gastrin production in neonates and infants. *Ann Surg*, 1984. 199(4): 389-92.
78. Gupta M, Brans YW. Gastric retention in neonates. *Pediatrics*, 1978. 62(1): 26-9.

79. Dotta A, Chukhlantseva N. Ontogeny and drug metabolism in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet], 2012 [cited 2013 May 20]; 25 Suppl 4: 83-4. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725808000375>.
80. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*, 2003. 349(12): 1157-67.
81. Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, Van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet*, 2006. 45(11): 1077-97.
82. Dabliz R, Levine S. Medication safety in neonates. *Am J Perinatol*, 2012. 29(1): 49-56.
83. Farmacocinética y Farmacodinamia en Pediatría. En: Malgor LA, Valsecia M. *Farmacología Médica*. Argentina: Universidad Nacional del Noroeste; 1999. 77-87.
84. Kaufman RE. Drug action and therapy in the infant and child. In: Yaffe SJ, Aranda JV. *Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice*. 3rd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 20-31.
85. Olkkola KT, Maunuksela EL, Korpela R, Rosenberg PH. Kinetics and dynamics of postoperative intravenous morphine in children. *Clin Pharmacol Therapeu*. 1988. 44:128-136.
86. Gupta A, Waldhauser LK, Adverse drug reactions from birth to early childhood. *Pediatr Clin North Am*, 1997. 44(1): 79-92.
87. Miller RP, Roberts R, Fischer LJ. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clin Pharmacol Ther*, 1976: 19:284-294.

88. Brazier JL, Salle B. Conversion of theophylline to caffeine by the human fetus. *Semin Perinatol*, 1981; 5:315-320.
89. Leeder JS, Pearce RE, Gaedigk A, Modak A, Rosen DI. Evaluation of a [¹³C]-dextromethorphan breath test to assess CYP2D6 phenotype. *J Clin Pharmacol*, 2008. 48(9): 1041-51.
90. Mulla H. Understanding developmental pharmacodynamics: importance for drug development and clinical practice. *Paediatr Drugs*, 2010. 12(4): 223-33.
91. Wong DF, Wagner HN, Dannals RF, Links JM, Frost JJ, Ravert HT et al. Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain. *Science*, 1984. 226:1393-6.
92. Marshall JD, Kearns G. Developmental pharmacodynamics of cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther*, 1999. 66:66-75.
93. Freye E. Development of sensory information processing—the ontogenesis of opioid binding sites in nociceptive afferents and their significance in the clinical setting. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1996. 109:98-101.
94. Daniels JP, Hunc K, Cochran DD, Carr R, Shaw NT, Taylor A, et al. Identification by families of pediatric adverse events and near misses overlooked by health care providers. *CMAJ* [Internet]. 2012 [cited 2013 May 20]; 184(1): 29-34. Available from: <http://www.cmaj.ca/content/184/1/29.full>.
95. Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK, Boyett JM, Hancock ML, Felix CA et al. High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet*, 1999. 354(9172): 34-9.
96. Relling MV, Boyett JM, Blanco JG, Raimondi S, Behm FG, Sandlund J. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood* [Internet], 2003 [cited 2012 May 14]; 101(10):

- 3862-7. Available from:
<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/101/10/3862.full>.
97. Wagner-Weiner L. Pediatric rheumatology for the adult rheumatologist. *J Clin Rheumatol*, 2008. 14(2): 109-19.
98. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Jama*[Internet], 2001 [cited 2013 March 14]; 285(16): 2114-20. Available from:
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=193775>.
99. Manrique-Rodríguez S, Sánchez-Galindo A, Mora-García T, Fernandez-Llamazares CM, Echarri-Martínez L, López-Herce J, et al. Development of a compatibility chart for intravenous Y-site drug administration in a pediatric intensive care unit. *J Infus Nurs*, 2012. 35(2): 109-14.
100. Feudtner C, Dai D, Hexem KR, Luan X, Metjian TA. Prevalence of polypharmacy exposure among hospitalized children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2012 [cited 2013 May 10]; 166(1): 9-16. Available from:
<http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1107673&quizId=3157&atab=8>.
101. Juárez OH, Pérez GG, Flores J. Pharmacovigilance and pharmacoepidemiology of drugs in a Mexican pediatric hospital. A proposed guide. *Pharmacy World & Science*, 2007. 29(1): 43-46.
102. World Health Organization. Promoting Safety of Medicines for Children. Geneva: WHO; [Internet] 2007; [cited 2012 September 15]. Available from:
http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion_safe_med_childrens.pdf.

103. Kunac DL, Kennedy J, Austin N, Reith D. Incidence, preventability, and impact of Adverse Drug Events (ADEs) and potential ADEs in hospitalized children in New Zealand: a prospective observational cohort study. *Pediatr Drugs*, 2009. 11(2): 153.
104. Holdsworth MT, Fichtl RE, Behta M, Raisch DM, Mendez-Rico E, Adams A, et al. Incidence and impact of adverse drug events in pediatric inpatients. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet], 2003 [cited 2012 December 20]; 157(1): 60-5. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=481224>.
105. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA*, 1997. 277(4): 307-11.
106. Aagaard L, Weber CB, Hansen EH. Adverse drug reactions in the paediatric population in Denmark: a retrospective analysis of reports made to the Danish Medicines Agency from 1998 to 2007. *Drug Saf*, 2010. 33(4), 327-39.
107. Aranda JV. Factors associated with adverse drug reactions in the newborn. *Pediatr Pharmacol* (New York), 1983. 3(3-4): 245-9.
108. Edwards IR. Off-label pharmacovigilance. *Drug Saf* [Internet], 2011 [cited 2013 May 13]; 34(10): 795-7. Available from: <http://who-umc.org/graphics/26782.pdf>.
109. Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE [Internet]. 2006 [citado 13 Mayo 2013]; 178:28122-44. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>.
110. Reglamento Europeo 726/2004 de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los

- medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. DOUE [Internet]. 2004 [citado 13 Mayo 2013]. L00001-00033. Disponible en: <http://www.boe.es/doue/2004/136/L00001-00033.pdf>.
111. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE [Internet]. 2009 [citado 13 Mayo 2013]; 174:60904-14. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>.
112. Avendano Sola C. Compassionate use of off-label drugs: need for a change in Spain. Med Clin (Barc) [Internet]. 2009 [cited 13 Mayo 2013]; 133(11): 425-6. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/19766261>.
113. Hsien L, Breddeman A, Frobel AK, Heusch A, Schmltdt KG, Laer S. Off label Drug Use among Hospitalised Children: Identifying Areas with the Highest Need for research. Pharm World, 2008. 30(5): 497-502.
114. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al, Survey of Unlicensed and off Label Drug Use in Paediatric Wards in European Countries. BMJ: BrMed J [Internet], 2000 [cited 2014 January 13]; 320(7227): 79-82. Available from: <http://www.bmj.com/content/320/7227/79>.
115. Jong GW, Vulto AG, De Hoog M, Schimmel KJM, Tibboel O, Van den Anker JN. Unapproved and Off-label and Unlicensed Orugs in a Children's Hospital. N Eng J Med, 2000. 343: 1125.
116. Kemper EM, Merkus M, Wierenga PC, Van Rijn PC, Van der Werff O, LieA-Huen L, et al. Towards evldence-based pharmacotherapy in children. Paediatr Anaesth, 2011; 21 (3):183-9.
117. Turner MA. Neonatal drug development. Early Hum Dev, 2011. 87(11): 763-8.

118. Jain L. The challenge of managing drugs safely in the newborn. *Clin Perinatol*, 2012. 39(1): XV-XVI.
119. Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012. 68(1): 21-8.
120. Schirm E, Tobi H, Vries TW, ChoonarA I, Jong-Van den Berg D. Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community. *Acta Paediatr*, 2003. 92(12): 1486-9.
121. Shirkey H. Therapeutic orphans. *J Pediatr*, 1968. 72(1): 119-20.
122. Walsh J, Mills S. Conference report: formulating better medicines for children: 4th European Paediatric Formulation Initiative conference. *Ther Deliv*, 2013. 4(1): 21-5.
123. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf*, 2006. 5(5): 703-18.
124. Giglio N. Pediatric pharmacology and use of unapproved drugs (off label). *Arch Argent Pediatr*, 2012. 110(1): 5.
125. Dessì A, Salemi C, Fanos V, Cuzzolin L. Drug treatments in a neonatal setting: focus on the off-label use in the first month of life. *Pharm World Sci*. 32(2): 120-4.
126. O'Donnell CP, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and off-label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2002; 110(5): e52-e52.
127. Lindell-Osuagwu L, Hakkarainen M, Sepponen K, Vainio K, Naaranlahti T, Kokki H. Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three

- paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. *J Clin Pharm Ther*, 2013. 39: 144-153.
128. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet], 1999 [cited 2014 March 15]; 80(2): F142-5. Available from: <http://fn.bmj.com/content/80/2/F142.full>.
129. Oguz SS, Kanmaz HG, DilmenU. Off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Turkey: the old-inn study. *Int J Clin Pharm*, 2012; 34(1): 136-41.
130. Barr J, Brenner-Zada G, Heiman E, Pareth G, Bulkowstein M, Greenberg et al. Unlicensed and off-label medication use in a neonatal intensive care unit: a prospective study. *Am J Perinatol*, 2002. 19(2): 67-72.
131. Kumar P, Walker JK, Hurt KM, Bennett KM, Grosshans N, Fotis MA. Medication use in the neonatal intensive care unit: current patterns and off-label use of parenteral medications. *J Pediatr* [Internet], 2008 [cited 2013 June 24]; 152(3), 412-415. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347607007469>.
132. Addis, A. and M. Bonati, Use of nimesulide in children. *Lancet*, 1999. 354(9183): 1034.
133. Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci*, 2007. 29(4): 361-7.
134. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara IM. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr*, 1999. 88(9): 965-8.

135. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Drug Saf*, 2002. 25(1): 1-5.
136. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines [Internet]. Geneva: WHO; 2011 [cited 2013 March 21]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95054_eng.pdf?ua=1.
137. Hugman B. From the Uppsala Monitoring Centre. *Drug safety*, 2005. 28(7), 645-6.
138. Ministerio de Sanidad y Política Social. Informe Plan De Calidad Para El Sistema Nacional De Salud [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010 [citado 13 Mayo 2013]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/informe0610/InformePlanCalidad_ESP.pdf.
139. European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and Paediatric Committee (PDCO). Guideline On The Investigation Of Medicinal Products In The Term And Preterm Neonate. London: European Medicines Agency [Internet], 2009 [cited 2012 May 20]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003750.pdf.
140. European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline On Conduct Of Pharmacovigilance For Medicines Used By The Paediatric Population. London: European Medicines Agency [Internet], 2007 [cited 2012 May 20]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003764.pdf.
141. Veal GJ, Boddy AV. Chemotherapy in newborns and preterm babies. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2012. 17(4): 243-8.

142. Antonucci R, Pilloni MD, Atzori L, Fanos V. Pharmaceutical research and metabolomics in the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012. 25(Suppl 5): 22-6.
143. Reglamento Europeo 1901/2006 de 12 de Diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) nº 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004. DOUE [Internet], 2006 [citado 30 Mayo 2013]; L00020-00021. Disponible en: <http://www.boe.es/doue/2006/378/L00020-00021.pdf>.
144. Aranda JV, Portuguese-Malavasi, A, Collinge JM, Germanson T, Outerbridge EW. Epidemiology of adverse drug reactions in the newborn. *Dev Pharmacol Ther*, 1982. 5(3-4): 173-84.
145. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE [Internet], 1999 [citado 13 Mayo 2012]; 298: 43088-43099. Disponible en: <http://www.boe.es/buscar/pdf/1999/BOE-A-1999-23750-consolidado.pdf>.
146. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA. Madrid: AEMPS [Internet], 2013 [citado 13 Mayo 2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscarTerapeutico>
147. Narbona E, Contreras F, García F, Miras MJ. Manejo del dolor en el recién nacido. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Agencia Española de Pediatría: Neonatología [Internet], Granada: AEPED; 2008 [citado 13 Mayo 2012]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/49.pdf>.
148. Neofax®. A Manual of drugs used in neonatal care. 24 ed. Montvale: Thomson Reuters; 2011.

149. World Health Organization (WHO). The International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification. 8th ed. Geneva: WHO [Internet], 2012 [cited 2012 May 13]. Available from: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CIE9MC_8ed.pdf.
150. Ministerio de Sanidad y Política Social. Pesos de los GRDs del Sistema Nacional de Salud. Madrid: El Ministerio [Internet], 2010 [citado 13 Mayo 2013]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/SNS2011_PESOS_COSTES_AP27_DEF.pdf.
151. Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. BOE [Internet], 2008 [citado 13 Mayo 2012]; 17:4103-36. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2008/01/19/pdfs/A04103-04136.pdf>.
152. Feal CB, Barroso PC, Carcelen AJ, Fábrega BC, Gallego LV, Hidalgo AE. Drug use in neonatology units of 6 Spanish hospitals. *Farm Hosp*, 2003. 27(2): 69-71.
153. López R, Cabanas MJ, Oliveras M, Clemente Bautista S. Utilización de medicamentos en una UCI neonatal: estudio prospectivo. *Farm Hosp* [Internet], 2005 [citado 13 Enero 2014]; 29(1): 26-29. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130634305736321>.
154. Morales-Olivas FJ, Martínez-Mir I, Ferrer JM, Rubio E, Palop V. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. *J Clin Epidemiol* [Internet], 2000 [cited 2014 January 25]; 53(10): 1076-1080. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435600001906>.
155. Steer P, Flenady V, Shearman A, Charles B, Gray PH, Henderson-Smart D. High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomised

- controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet], 2004 [cited 2014 January 25]; 89(6): F499-503. Available from: <http://fn.bmj.com/content/89/6/F499.full>.
156. Comer AM, Perry CM, Figgitt DP. Caffeine citrate: a review of its use in apnoea of prematurity. Paediatr Drugs, 2001. 3(1): 61-79.
157. Rousseau MN, Travaglianti M, Vega E. Farmacovigilancia en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Farm Hospit [Internet], 2006 [citado 23 Febrero 2014]; 30 (4): 249-253. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130634306739836>.
158. Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding JW. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. Pediatrics, 2006. 118(2): 555-62.
159. Boehm G, Senger H, Spencker FB, Handrick W, Teichmann B, Krumbiegel P. Effects of two antibiotics on hepatic function in low birth weight infants: ampicillin vs. cefotaxime. Pediatr Infect Dis J, 1991. 10(10): 739-42.
160. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. Pediatrics [Internet], 2006 [cited 2014 March 25]; 117(1): 67-74. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/117/1/67.full>.
161. Friedman LA, Lewis PJ. The effect of semisynthetic penicillins on the binding of bilirubin by neonatal serum. Br J Clin Pharmacol, 1980. 9(1): 61-5.
162. Jorritsma, U, Schrader E, Klaunick G, Kapitulnik J, Hirsch-Ernst KI, Kahl GC, et al. Monitoring of cytochrome P-450 1A activity by determination of the urinary pattern of caffeine metabolites in Wistar and hyperbilirubinemic Gunn rats. Toxicology [Internet], 2000 [cited 2014 March 20]; 144(1-3): 229-36. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X99002115>.

163. Zaccaro C, Sweitzer S, Pipino S, Gorman N, Sinclair PR, Sinclair JF, et al. Role of cytochrome P450 1A2 in bilirubin degradation Studies in Cyp1a2 (-/-) mutant mice. *Biochem Pharmacol* [Internet], 2001 [cited 2014 March 20]; 2001. 61(7): 843-9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295201005688>.
164. González-Sarrías A, Larrosa M, García-Conesa MT, Tomás-Barberán FA, Espín JC. Nutraceuticals for older people: facts, fictions and gaps in knowledge. *Maturitas* [Internet], 2013 [cited 2014 February 20]; 75(4): 313-34. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512213001540>.
165. Mammi C, Pastore D, Lombardo MF, Ferrelli F, Caprio M, Consoli C. Sildenafil reduces insulin-resistance in human endothelial cells. *PLoS One*, [Internet], 2011 [cited 2014 February 20]; 6(1): e14542. Available from: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0014542#pone-0014542-g006>.
166. Oudot A, Behr-Roussel D, Le Coz O, Poirier S, Bernabe J, Alexandre L, et al. How does chronic sildenafil prevent vascular oxidative stress in insulin-resistant rats? *J Sex Med*, 2010. 7(1 Pt 1): 79-88.
167. Boshier A, Wilton LV, Shakir SA. Evaluation of the safety of sildenafil for male erectile dysfunction: experience gained in general practice use in England in 1999. *BJU Int*, 2004. 93(6): 796-801.
168. Xu M, Tang YQ, Dai DZ, Zheng YF, Cheng YS, Zhang Q, et al. Comparison of sildenafil with strontium fructose diphosphate in improving erectile dysfunction against upregulated cavernosal NADPH oxidase, protein kinase Cepsilon, and endothelin system in diabetic rats. *J Pharm Pharmacol*, 2012. 64(2): 244-51.

169. Cheng YS, Dai DZ, Ji H, Zhang Q, Dai Y. Sildenafil and FDP-Sr attenuate diabetic cardiomyopathy by suppressing abnormal expression of myocardial CASQ2, FKBP12.6, and SERCA2a in rats. *Acta Pharmacol Sin* [Internet], 2011 [cited 2014 March 30]; 32(4): 441-8. Available from: <http://www.nature.com/aps/journal/v32/n4/full/aps2010226a.html>.
170. European Medicine Agencie. Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe. EMA [Internet], 2010 [cited 2014 February 20]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf 2010.
171. Choonara IA, Harris F. Adverse drug reactions in medical inpatients. *Arch Dis Child*, 1984. 59(6): 578-80.

ANEXOS

Anexo1: Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado.

El objeto de esta Hoja de Información consiste en proporcionarle información acerca del estudio en el que su hijo es candidato a participar.

Por favor, tómese el tiempo necesario para leerlo con detenimiento, poder comprender la información acompañante y hacer todas las preguntas que desee. No verbalice su consentimiento hasta que haya entendido las características del estudio y sus derechos y obligaciones como participante.

Si desea más detalles sobre algún aspecto, aunque no esté mencionado aquí, se le invita a que lo solicite al Investigador Principal del estudio Ana Belén Rivas Paterna.

Recuerde que su decisión es enteramente voluntaria y si Usted no desea que su hijo participe, su decisión no afectará de ningún modo al tratamiento de su hijo.

TÍTULO DEL ESTUDIO: Reacciones Adversas a medicamentos en Neonatología.

INTRODUCCIÓN

Reacción adversa se define como: *Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada.*

Siempre que se utiliza un medicamento existe un riesgo (aunque se utilice de modo perfecto) de que aparezca un efecto que no deseamos, por tanto, las reacciones adversas se vuelven un acontecimiento muchas veces inevitable y frecuente, sobre todo en los pacientes hospitalizados.

Existen gran cantidad de estudios al respecto en adultos pero son escasos en los bebés recién nacidos. Son pocos los estudios que se han realizado específicamente en la edad neonatal por lo que es difícil estimar la ocurrencia de reacciones adversas en Neonatología.

La importancia sanitaria de las reacciones adversas, la vulnerabilidad del paciente neonatal y la ausencia de datos al respecto, fueron los principales desencadenantes del siguiente estudio.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo principal de este estudio consiste en observar la frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos que ocurren en neonatos hospitalizados.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

La participación de su hijo en este estudio no requerirá de procedimientos extraordinarios a los que se realizan rutinariamente en la unidad de neonatología.

Por el hecho de participar en este estudio no se le suministrará a su hijo ninguna

medicación ni se realizará ninguna intervención que no sea la habitual de la práctica clínica. Ni será preciso que permanezca más tiempo en el centro del habitual.

Simplemente se revisarán y evaluarán la Historia y Evolución clínica de su hijo. Si participan en este estudio, los datos sobre el tratamiento farmacológico y la evolución clínica de su hijo se recogerán en formularios diseñados específicamente con este fin.

Todos los datos se analizarán de forma centralizada por un equipo de profesionales especializados en farmacología y neonatología del Hospital Clínico San Carlos en Madrid.

Este estudio cuenta con las autorizaciones necesarias en España y en este Centro para su realización.

BENEFICIOS ESPERADOS Y POSIBLES RIESGOS

Su hijo no obtendrá directamente ningún beneficio por su participación en el estudio, dado que los cuidados médicos que recibirá serán los correspondientes a la práctica clínica habitual, y serían los mismos que si no participase en él. No obstante, los datos recogidos en el estudio pueden ayudar a otros pacientes en el futuro que estén en la misma situación que su hijo.

Si usted lo desea y una vez finalizado el estudio, usted podrá tener acceso a los resultados obtenidos del estudio.

VOLUNTARIEDAD DE PARTICIPACIÓN Y RETIRADA DEL ESTUDIO

Es usted quien tiene que tomar la decisión de que su hijo participe o no libremente y el investigador principal no tomará partido respecto a la decisión que tome, ni la juzgará. Si decide continuar, se le pedirá que verbalice de consentimiento oral. Si posteriormente cambia de idea, puede hacerlo libremente tras informar al investigador principal. No es necesario que explique las razones que le llevan a tomar esa decisión.

Su participación por tanto es de carácter voluntario y si decide no participar o retirarse, no se alterará su relación con el equipo sanitario que atiende a su hijo, ni se producirá ningún perjuicio en su seguimiento ni en su tratamiento.

Además, el investigador principal podría suspender este estudio o la participación de su hijo en él sin solicitar su consentimiento para ello.

PROTECCIÓN DE LA INTIMIDAD

El estudio implica la recogida de información contenida en la Historia Clínica de su hijo y que está relacionada con su estado clínico. Solo aquellos datos de la Historia Clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el equipo investigador del estudio podrá relacionar dichos datos con su hijo y su Historia Clínica.

Estos datos también podrían ser revisados por las autoridades sanitarias y el comité ético de investigación clínica (CEIC) pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Si los resultados del ensayo clínico fuesen publicados, se mantendrá la confidencialidad de la identidad de su hijo.

ACLARACIONES

Si necesita más aclaraciones respecto a este estudio, por favor contacte con el Investigador Principal Ana B. Rivas Paterna, teléfono *****.

Anexo 2: Formulario de Anamnesis Farmacológica.

NHC:	Nombre:	Código:
Cama Ingreso:	Traslado:	Fecha Ingreso:
		Alta:

=====

Cód:	Días de vida:	Edad Gestacional:
Sexo:	Peso:	Talla:
Motivo del Ingreso:	Motivo de Alta:	P.C:

FÁRMACOS PREVIOS AL INGRESO: desde el parto hasta el ingreso.

	Medicamento	Intervalo* (horas)	Dosis	Vía	Fecha		Motivo
					inicio	Fin	
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							

*indicar cada cuanto tiempo se administra el fármaco. Si es dosis única reflejar DU

[illegible]

Observaciones / Evolución del Paciente

Cód.:	Hoja:
-------	-------

Fecha:		Profesional
Mañana		
Tarde		
Noche		
Fecha:		Profesional
Mañana		
Tarde		
Noche		
Fecha:		Profesional
Mañana		
Tarde		
Noche		
Fecha:		Profesional
Mañana		
Tarde		
Noche		
Fecha:		Profesional
Mañana		
Tarde		
Noche		
Fecha:		Profesional
Mañana		
Tarde		
Noche		

Anexo 4: Formulario de descripción de Reacción Adversa
Cód.: N° RAM:

Aparición	Fecha:	Hora:	Servicio: UCIN / C. MEDIOS
Fin	Fecha:	Hora:	

Episodio:

Breve descripción y/o datos complementarios: (Signos, síntomas y datos de Laboratorio).

Presentación RAM	1. Gradual <input type="checkbox"/>	2. Aguda <input type="checkbox"/>	3. No sabe <input type="checkbox"/>
Duración RAM	1. Menos 1 día <input type="checkbox"/>	2. Menos 1 Semana <input type="checkbox"/>	3. Más 1 Semana <input type="checkbox"/>

Aparato en el que aparece:

- | | | |
|--|--|--|
| 1. Cardiocirculatorio <input type="checkbox"/> | 5. Hematológico <input type="checkbox"/> | 9. Piel y Mucosas <input type="checkbox"/> |
| 2. Sistema Nervioso <input type="checkbox"/> | 6. Endocrino/Metabólico <input type="checkbox"/> | 10. Locomotor <input type="checkbox"/> |
| 3. Respiratorio <input type="checkbox"/> | 7. Digestivo <input type="checkbox"/> | 11. Lugar de administración <input type="checkbox"/> |
| 4. Órganos Sentidos <input type="checkbox"/> | 8. Genitourinario <input type="checkbox"/> | 12. Generales <input type="checkbox"/> |
| 13. Otros (Especificar): _____ | | |

Intensidad Subjetiva	1. Asintomático <input type="checkbox"/>	2. Molesta <input type="checkbox"/>	3. Intolerable <input type="checkbox"/>
Intensidad Objetiva	1. Leve <input type="checkbox"/>	2. Moderada <input type="checkbox"/>	3. Grave <input type="checkbox"/>

Fármaco que se considera responsable:

Frecuencia	1.Frecuente >1/10	2.Ocasional 1/10-1/100	3. Rara 1/100-1/1000	4. Muy rara 1/1000-1/10000	5.Frecuencia <1/10000	6.Frecuencia desconocida	7.RAM desconocida
------------	----------------------	---------------------------	-------------------------	-------------------------------	--------------------------	-----------------------------	----------------------

Mecanismo de producción de la Reacción Adversa:

- | | |
|--|--|
| 1. Idiosincrasia metabólica <input type="checkbox"/> | 4. Hipersensibilidad alérgica <input type="checkbox"/> |
| 2. Efecto farmacológico <input type="checkbox"/> | 5. Interacción <input type="checkbox"/> |
| 3. Sobredosificación <input type="checkbox"/> | |
| 6. Otros (especificar): _____ | |

TIPO
A
B
Factores que considera han favorecido la aparición de la Reacción Adversa:

Produjo Secuelas Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Precisó Tratamiento Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Se redujo dosis Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Se suspendió fármaco Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
--	---	---	--

Causas alternativas a fármacos que hayan podido desencadenar la aparición de la Reacción Adversa:

Anexo 5: Algoritmo de Naranjo & Cols.

Preguntas	SI	NO	NO SABE
1. ¿Existen estudios previos acerca de ésta reacción?	+1	0	0
2. ¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento?	+ 2	- 1	0
3. ¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o bien se administra un antagonista específico?	+ 1	0	0
4. ¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el medicamento?	+ 2	- 1	0
5. ¿Existen causas alternativas (distintas a medicamentos) que podrían haber causado la reacción?	- 1	+ 2	0
6. ¿Aparece la reacción de nuevo al administrar un placebo?	- 1	+ 1	0
7. ¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones conocidas como tóxicas?	+ 1	0	0
8. ¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis, o menos severa cuando la dosis disminuyó?	+ 1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	+ 1	0	0
10. ¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	+ 1	0	0

Total:	≥ 9	5 - 8	1 - 4	< 1
Causalidad	Cierto	Probable	Posible	Dudoso

Anexo 6: Algoritmo de Karch y Lasagna modificado

Secuencia temporal:

Puntuación

Compatible: aparece tras la administración del fármaco	+2
Compatible no coherente: aparece tras la administración del fármaco pero no es coherente con la farmacocinética del medicamento.	+1
No hay información: no se conoce momento exacto del inicio de la RAM y/o tratamiento	0
Incompatible: el inicio de la RAM no es compatible con la toma del fármaco.	-1
RAM aparecida tras la retirada del fármaco.	-2

Plausibilidad o conocimiento previo

RAM bien conocida: definida en ficha técnica	+2
RAM conocida con referencias ocasionales en la bibliografía existente	+1
RAM desconocida	0
Existe información en contra de la relación	-1

Efecto de la retirada del fármaco.

Lo RAM mejora	+2
La RAM no mejora	-2
No se retira el fármaco y lo RAM no mejora	+1
No se retira el fármaco y la RAM mejora	-2
No hay información de cuando finalizó la RAM o el tratamiento	0
RAM mortal o irreversible	0
Sin retirar el fármaco la mejora por tolerancia	+1
Sin retirar el fármaco la mejora con el tratamiento	+1

Efecto de la reexposición.

Positivo: existe reexposición y reaparece la RAM	+3
Negativa: existe reexposición pero no aparece la RAM	-1
Sin datos: No existe reexposición	0
RAM mortal o irreversible	0
Reacción similar con otra especialidad farmacéutica	+1
Reacción similar con otro fármaco	+1

Causas alternativas

Existe una explicación alternativa más verosímil.	-3
Existe una explicación alternativa de igual o menos verosímil.	-1
No hay información para establecerla.	0
Hay información suficiente para descartarla.	+1

Favorecedores de la relación de causalidad

Factores contribuyentes	+1
Exploraciones complementarias	+1

**Anexo 7: Diagnósticos por los que los recién nacidos ingresan según
Clasificación Internacional de Enfermedades. 9ª revisión, modificación
clínica 8ª edición¹⁴⁹. (CIE 9)**

Diagnóstico al ingreso	N*	%**
Otros niños nacidos antes de término/2000-2499 g.	30	9,6
Hipoglucemia neonatal.	29	9,3
Síndrome de distrés respiratorio.	23	7,3
Taquipnea transitoria del recién nacido y feto.	23	7,3
Peso bajo para edad gestacional, sin desnutrición fetal/2000-2499 g.	19	6,1
Ictericia fetal/neonatal sin especificar.	18	5,8
Enfermedad Hemolítica del feto y recién nacido con isoinmunización AB0.	14	4,5
Otros niños nacidos antes de término/1250-1499 g.	13	4,2
Sufrimiento fetal de comienzo no especificado en niño nacido vivo.	12	3,8
Otros problemas respiratorios después del nacimiento.	9	2,9
Apnea primaria del recién nacido.	7	2,2
Otros niños nacidos antes de término/1000-1249 g.	7	2,2
Observación recién nacido por sospecha de enfermedades infecciosas.	6	1,9
Otro examen médico para fin administrativo.	6	1,9
Otros niños nacidos antes de término/1750-1999 g.	6	1,9
Otros trastornos electrolíticos neonatales transitorios.	4	1,3
Septicemia [sepsis] del recién nacido.	4	1,3
Inmadurez extrema/500-749 g.	3	1,0
Inmadurez extrema/750-999 g.	3	1,0
Otras enfermedades víricas.	3	1,0
Sufrimiento fetal 1 vez durante el parto en niño nacido vivo.	3	1,0
Infección materna-afectación recién nacido o feto.	3	1,0
Anomalía cardíaca congénita no especificada.	2	0,6
Circunstancia psicosocial no especificada.	2	0,6
Defecto de tabique ventricular.	2	0,6
Encefalopatía hipóxico-isquémica grave.	2	0,6
Enfermedad respiratoria crónica con origen en periodo perinatal.	2	0,6
Enfisema intersticial y enfermedades afines del recién nacido y feto.	2	0,6
Enterocolitis necrotizante en el recién nacido, no especificada.	2	0,6
Insuficiencia respiratoria del recién nacido.	2	0,6
Otros niños nacidos antes de término/1500-1749 g.	2	0,6
Otros niños nacidos antes de término >= 2500 g.	2	0,6
Otros tipos de vómitos en recién nacido.	2	0,6
Policitemia del recién nacido.	2	0,6
Síndrome de hijo de madre diabética.	2	0,6
Soplos cardíacos no especificados.	2	0,6
Sufrimiento fetal comienzo no especificado en niño nacido vivo.	2	0,6
33-34 semanas completas de gestación.	1	0,3
35-36 semanas completas de gestación.	1	0,3
Agnesia y disgenesia renal.	1	0,3
Anormalidad frecuencia/ritmo cardíaco fetal-comienzo no especificado.	1	0,3

*N= número de pacientes.

**%= porcentaje que representa del total de los pacientes.

Diagnóstico al ingreso	N*	%**
Asfixia severa al nacer.	1	0,3
Bradycardia neonatal.	1	0,3
Conmoción con contusión no especificada.	1	0,3
Deformidad por reducción del cerebro.	1	0,3
Depresión cerebral, coma y otros signos cerebrales anormales en recién nacidos.	1	0,3
Después de otra intervención quirúrgica.	1	0,3
Dificultades y mala organización de alimentación.	1	0,3
Displasia renal.	1	0,3
Encefalopatía hipóxico-isquémica leve.	1	0,3
Encefalopatía hipóxico-isquémica, sin especificar.	1	0,3
Espina bífida e hidrocefalia región no especificada.	1	0,3
Gastrosquisis.	1	0,3
Hemorragia suprarrenal feto y recién nacido.	1	0,3
Infección congénita por citomegalovirus.	1	0,3
Neumonía congénita del recién nacido y feto.	1	0,3
Observación recién nacido por sospecha de otras enfermedades específicas.	1	0,3
Oftalmia no especificada.	1	0,3
Otras anomalías congénitas especificadas renales.	1	0,3
Otras anomalías oído no cocleares.	1	0,3
Otras infecciones propias del periodo perinatal.	1	0,3
Otro estrés psicológico o físico no especificado.	1	0,3
Otros cambios retinales congénitos.	1	0,3
Otros defectos obstructivos de pelvis renal y uréter.	1	0,3
Otros trastornos especificados de uretra.	1	0,3
Persona sana que acompaña a enfermo.	1	0,3
Peso bajo para edad gestacional, sin desnutrición fetal/1250-1499 g.	1	0,3
Peso bajo para edad gestacional, sin desnutrición fetal/1500-1749 g.	1	0,3
Peso bajo para edad gestacional, sin desnutrición fetal/1500-1749 g.	1	0,3
Peso bajo para edad gestacional, sin desnutrición fetal/1750-1999 g.	1	0,3
Retraso en el crecimiento en recién nacido.	1	0,3
Riñón poliquístico, tipo no especificado.	1	0,3
Septicemia sin especificar.	1	0,3
Síndrome de abstinencia a drogas recién nacido.	1	0,3
Taquicardia neonatal.	1	0,3
Total	313	100

*N= número de pacientes.

**%= porcentaje que representa del total de los pacientes.

Anexo 8: Pacientes clasificados por Grupo Relacionado por el Diagnóstico

Nº GRD	GRD	N*	%**
640	Neonato, trasladado con <5 días, no nacido en el centro.	4	1,3
630	Neonato, peso al nacer >2499 g. sin problemas quirúrgicos significativos, con otros problemas.	15	4,8
629	Neonato, peso al nacer >2499 g. sin problemas quirúrgicos significativos, diagnóstico neonato normal.	73	23,3
628	Neonato, peso al nacer >2499 g. sin problemas quirúrgicos significativos, con problemas menores.	34	10,9
627	Neonato, peso al nacer >2499 g. sin problemas quirúrgicos significativos, con problemas mayores.	35	11,2
626	Neonato, peso al nacer >2499 g. sin problemas quirúrgicos significativos, con múltiples problemas mayores.	14	4,5
623	Neonato, peso al nacer >2499 g. con problemas quirúrgicos significativos, sin múltiples problemas mayores.	1	0,3
622	Neonato, peso al nacer >2499 g. con problemas quirúrgicos significativos, con múltiples problemas mayores.	1	0,3
621	Neonato, peso al nacer 2000-2499 g. sin problemas quirúrgicos significativos, con otros problemas.	11	3,5
620	Neonato, peso al nacer 2000-2499 g. sin problemas quirúrgicos significativos, diagnóstico neonato normal.	32	10,2
619	Neonato, peso al nacer 2000-2499 g. sin problemas quirúrgicos significativos, con problemas menores.	5	1,6
618	Neonato, peso al nacer 2000-2499 g. sin problemas quirúrgicos significativos, con problemas mayores.	12	3,8
617	Neonato, peso al nacer 2000-2499 g. sin problemas quirúrgicos significativos, con múltiples problemas mayores.	3	1,0
615	Neonato, peso al nacer 2000-2499 g. con problemas quirúrgicos significativos, con múltiples problemas mayores.	1	0,3
614	Neonato, peso al nacer 1500-1999 g. sin problemas quirúrgicos significativos, con otros problemas.	7	2,2
613	Neonato, peso al nacer 1500-1999 g. sin problemas quirúrgicos significativos, con problemas menores.	1	0,3
612	Neonato, peso al nacer 1500-1999 g. sin problemas quirúrgicos significativos, sin múltiples problemas mayores.	8	2,6
611	Neonato, peso al nacer 1500-1999 g. sin problemas quirúrgicos significativos, con múltiples problemas mayores.	4	1,3
609	Neonato, peso al nacer 1500-1999 g. con problemas quirúrgicos significativos, con múltiples problemas mayores.	1	0,3
608	Neonato, peso al nacer 1000-1499 g. exitus.	1	0,3
607	Neonato, peso al nacer 1000-1499 g. sin problemas quirúrgicos significativos, alta con vida.	32	10,2
605	Neonato, peso al nacer 750-999 g. exitus.	3	1,0
604	Neonato, peso al nacer 750-999 g. alta con vida.	4	1,3
603	Neonato, peso al nacer <750 g. exitus.	2	0,6
602	Neonato, peso al nacer <750 g. alta con vida.	5	1,6
584	Septicemia con complicaciones mayores.	1	0,3
466	Cuidados posteriores sin historia de neoplasia maligna como diagnóstico secundario.	1	0,3
299	Errores innatos del metabolismo.	1	0,3
137	Trastornos cardíacos congénitos y valvulares edad < 18.	1	0,3

*N= número de pacientes.

**%= porcentaje que representa del total de los pacientes.

Anexo 9: Motivos que indujeron a la utilización de fármacos.

Motivos	N	%
Síndrome infeccioso u otras infecciones de repercusión sistémica.	368	16,8
Apnea.	282	13
Vacunas e Inmunizaciones.	206	9,6
Sedación y Analgesia.	173	7,9
Exploración de fondo de ojo.	164	7,6
Desequilibrio hemodinámico.	151	7
Prevención de estados carenciales de vitaminas.	106	4,9
Profilaxis infección.	100	4,6
Ductus.	82	3,7
Profilaxis de la conjuntivitis neonatal.	69	3,2
Profilaxis enfermedad hemorrágica del recién nacido.	65	3,0
Balance hídrico negativo.	65	3
Profilaxis de estados carenciales de hierro.	58	2,7
Hiperglucemia.	38	1,7
Estados carenciales de hierro.	33	1,5
SDR.	26	1,2
Hemorragia gastrointestinal.	20	0,9
Síndrome de abstinencia.	17	0,8
Crisis convulsivas.	16	0,7
Osteopenia.	14	0,6
Broncoconstricción	13	0,6
Anestesia.	10	0,4
Deficiencia de vitamina D.	9	0,4
Profilaxis primaria de la infección por VIH.	7	0,3
Taquicardia supraventricular.	6	0,2
Hipertensión.	6	0,3
Insuficiencia suprarrenal aguda.	5	0,2
Displasia broncopulmonar grave.	5	0,2
Coagulopatía.	5	0,2
Úlcera.	4	0,2
Reanimación Cardio Pulmonar.	4	0,2
Hipocalcemia.	4	0,1
Colestasis.	4	0,2
Madres portadoras del virus de la hepatitis B.	3	0,1
Hipertensión pulmonar.	3	0,1
Fiebre.	3	0,1
Anuria.	3	0,1
Profilaxis Síndrome de distrés respiratorio.	2	0,1
Preanestésico.	2	0,1
Onfalitis.	2	0,1
Oliguria.	2	0,1
Rinitis.	1	<0,1
Reversión de la depresión del sistema nervioso central.	1	<0,1

*N= número de prescripciones.

**%= porcentaje que representa del total de las prescripciones.

Motivos	N	%
Preoperatorio glaucoma.	1	<0,1
Permeabilidad de catéteres.	1	<0,1
Midriasis.	1	<0,1
Inflamación ocular.	1	<0,1
Glaucoma.	1	<0,1
Extubación endotraqueal.	1	<0,1
Desconocido.	1	<0,1
Bradicardia.	1	<0,1
Antiinflamatorio local.	1	<0,1

*N= número de prescripciones.

**%= porcentaje que representa del total de las prescripciones.

Anexo 10: Principios activos utilizados.

Principio activo	ATC*	N**	%***
Acetazolamida	S01EC01	1	0
Acetato de hidrocortisona + sulfato de neomicina	S02CA03	1	0
Ácido Ursodesoxicólico	A05AA02	4	0,2
Ácido valproico / valproato sódico	N03AG01	5	0,2
Adenosina	C01EB10	3	0,1
Adrenalina	C01CA24	18	0,8
Amfotericina b	J02AA01	29	1,3
Amicacina	J01GB06	2	0,1
Amoxicilina	J01CA04	4	0,2
Ampicilina	J01CA01	85	3,9
Antígeno superficie hepatitis B	J07BC01	184	8,5
Besilato de atracurio	M03AC04	1	0
Betametasona	D07AC01	1	0
Budesonida	R03BA02	1	0
Citrato de cafeína	N06BC01	282	13
Captopril	C09AA01	1	0
Cefazolina	J01DB04	1	0
Cefotaxima	J01DD01	48	2,2
Ceftazidima	J01DD02	3	0,1
Ciclopégico 0,5%	S01FA04	82	3,8
Ciprofloxacino	J01MA02	1	0
Clindamicina	J01FF01	2	0,1
Clonazepam	N03AE01	3	0,1
Clorhidrato de metadona	N07BC02	7	0,3
Clotrimazol	D01AC01	1	0
Cloxacilina	J01CF02	1	0
Colecalciferol-colesterol	A11CC05	49	2,3
Dexametasona	H02AB02	5	0,2
Dexametasona pomada	S01BA01	1	0
Diazóxido	C02DA01	1	0
Dobutamina	C01CA07	57	2,6
Dopamina	C01CA04	77	3,6
Espironalactona	C03DA01	7	0,3
Fenilefrina 2,5%	S01FB01	82	3,8
Fenitoína	N03AB02	3	0,1
Fenobarbital	N03AA02	15	0,7
Fentanilo	N01AH01	75	3,5
Fitomenadiona / vitamina k	B02BA01	71	3,3
Fluconazol	J02AC01	5	0,2
Fosfomicina	J01XX01	6	0,3

*ATC= código según la Clasificación del fármaco por Sistema Anatómico, Terapéutico, Químico.

**N= número de prescripciones.

***%= porcentaje que representa del total de las prescripciones.

Principio activo	ATC*	N**	%***
Furosemida	C03CA01	60	2,8
Gentamicina	J01GB03	74	3,4
Gluconato cálcico	A12AA03	17	0,8
Heparina	B01AB01	1	0
Hidralazina	C02DB02	5	0,2
Hidroclorotiazida	C03AA03	6	0,3
Hidrocloruro de clortetraciclina	S01AA02	69	3,2
Hidrocloruro de morfina	N02AA01	11	0,5
Hidrocloruro de Ranitidina	A02BA02	17	0,8
Hidrocortisona	H02AB09	5	0,2
Ibuprofeno	C01EB16 M01AE01	77	3,6
Inmunoglobulina humana antihepatitis b	J06BB04	3	0,1
Insulina	A10AB01	34	1,6
Lamivudina	J05AF05	1	0
Latanoprost	S01EE01	1	0
Linezolid	J01XX08	13	0,6
Meropenem	J01DH02	31	1,4
Metamizol magnésico	N02BB02	17	0,8
Metronidazol	J01XD01	2	0,1
Micafungina	J02AX05	5	0,2
Midazolam	N05CD08	39	1,8
Mupirocina	D06AX09	5	0,2
Naloxona	V03AB15	1	0
Nevirapina	J05AG01	2	0,1
Nistatina	D01AA01	2	0,1
Nitrofuril	D08AF01	2	0,1
Noradrenalina	C01CA03	4	0,2
Omeprazol	A02BC01	3	0,1
Palivizumab	J06BB16	4	0,2
Paracetamol	N02BE01	37	1,7
Piperacilina + Tazobactam	J01CR05	4	0,2
Piridoxina	A11HA02	1	0
Polivitamínico	A11JA91	66	3
Propranolol	A02BA02	3	0,1
Rocuronio	M03AC09	9	0,4
Salbutamol	R03AC02	11	0,5
Sildenafil	G04BE03	3	0,1
Sulfadiazina de plata	D06BA01	2	0,1
Sulfametoxazol + trimetoprima	J01EE01	9	0,4
Sulfato de atropina	A03BA01 S01FA01	5	0,2

*ATC= código según la Clasificación del fármaco por Sistema Anatómico, Terapéutico, Químico.

**N= número de prescripciones.

***%= porcentaje que representa del total de las prescripciones.

Principio activo	ATC*	N**	%***
Sulfato de ferroglicina	B03AA01	91	4,2
Sulfato de magnesio	B05XA05	1	0
Surfactante pulmonar porcino	R07AA02	28	1,3
Teicoplanina	J01AX02	7	0,3
Tobramicina	J01GB01 S01AA12	85	3,9
Vacuna hexavalente	J07CA09	6	0,3
Vacuna meningocócica	J07AH07	6	0,3
Vacuna neumocócica	J07AL02	6	0,3
Vancomicina	J01JXA01	45	2,1
Vigabatrina	N03AG04	1	0
Zidovudina	J05AF01	4	0,2

*ATC= código según la Clasificación del fármaco por Sistema Anatómico, Terapéutico, Químico.

**N= número de prescripciones.

***%= porcentaje que representa del total de las prescripciones.

Anexo 11: Relación de medicamentos prescritos por orden decreciente de uso.

Medicamento	ATC*	N**	%***
Citrato de cafeína solución para perfusión y solución oral	N06BC01	282	13
Antígeno superficie hepatitis B suspensión inyectable	J07BC01	184	8,5
Sulfato de Ferroglicina gotas orales	B03AA01	91	4,2
Ampicilina inyectable	J01CA01	85	3,9
Tobramicina colirio	S01AA12	84	3,9
Ciclopéxico colirio 0,5% fórmula magistral	S01FA04	82	3,8
Fenilefrina colirio 2,5% fórmula magistral	S01FB01	82	3,8
Dopamina solución inyectable	C01CA04	77	3,6
Ibuprofeno solución inyectable	C01EB16	76	3,5
Fentanilo solución inyectable	N01AH01	75	3,5
Gentamicina solución intravenosa	J01GB03	74	3,4
Fitomenadiona solución oral/solución inyectable	B02BA01	71	3,3
Hidrocloruro de clortetraciclina pomada oftálmica	S01AA02	69	3,2
Polivitamínico jarabe	A11JA91	66	3
Dobutamina solución inyectable	C01CA07	57	2,6
Furosemida solución inyectable	C03CA01	57	2,6
Colecalciferol-colesterol solución oral	A11CC05	49	2,3
Cefotaxima solución inyectable	J01DD01	48	2,2
Vancomicina solución inyectable	J01JXA01	45	2,1
Midazolam solución inyectable	N05CD08	39	1,8
Insulina solución inyectable	A10AB01	34	1,6
Meropenem polvo para solución inyectable	J01DH02	31	1,4
Amfotericina b liposómica polvo para perfusión intravenosa	J02AA01	29	1,3
Surfactante pulmonar porcino	R07AA02	28	1,3
Paracetamol solución oral	N02BE01	23	1,1
Adrenalina solución inyectable	C01CA24	18	0,8
Gluconato cálcico solución inyectable	A12AA03	17	0,8
Metamizol magnésico solución inyectable	N02BB02	17	0,8
Hidrocloruro de ranitidina ampolla intravenosa	A02BA02	17	0,8
Paracetamol solución para perfusión intravenosa	N02BE01	14	0,6
Fenobarbital solución inyectable	N03AA02	13	0,6
Linezolid solución para perfusión intravenosa	J01XX08	13	0,6
Hidrocloruro de morfina solución inyectable	N02AA01	11	0,5
Salbutamol aerosol	R03AC02	11	0,5
Rocuronio solución inyectable	M03AC09	9	0,4
Sulfametoxazol + Trimetoprima solución inyectable	J01EE01	9	0,4
Clorhidrato de metadona solución oral fórmula magistral	N07BC02	7	0,3
Espironalactona solución oral fórmula magistral	C03DA01	7	0,3
Teicoplanina solución inyectable	J01XA02	7	0,3
Fosfomicina solución intravenosa	J01XX01	6	0,3
Hidroclorotiazida solución oral fórmula magistral	C03AA03	6	0,3
Vacuna hexavalente suspensión inyectable	J07CA09	6	0,3
Vacuna meningocócica suspensión inyectable	J07AH07	6	0,3

*ATC= código según la Clasificación del fármaco por Sistema Anatómico, Terapéutico, Químico.

**N= número de prescripciones.

***%= porcentaje que representa del total de las prescripciones.

Medicamento	ATC*	N**	%***
Vacuna neumocócica suspensión inyectable	J07AL02	6	0,3
Dexametasona solución inyectable	H02AB02	5	0,2
Fluconazol solución para perfusión intravenosa	J02AC01	5	0,2
Hidralazina comprimidos	C02DB02	5	0,2
Hidro cortisona solución inyectable	H02AB09	5	0,2
Micafungina solución para perfusión intravenosa	J02AX05	5	0,2
Mupirocina pomada tópica	D06AX09	5	0,2
Ácido Valpróico para solución inyectable	N03AG01	5	0,2
Amoxicilina polvo para suspensión oral	J01CA04	4	0,2
Sulfato de atropina solución inyectable	A03BA01	4	0,2
Noradrenalina solución inyectable	C01CA03	4	0,2
Palivizumab solución inyectable	J06BB16	4	0,2
Piperacilina + Tazobactam solución inyectable	J01CR05	4	0,2
Ácido ursodesoxicólico solución oral fórmula magistral	A05AA02	4	0,2
Zidovudina solución oral	J05AF01	4	0,2
Adenosina solución inyectable	C01EB10	3	0,1
Ceftazidima solución inyectable	J01DD02	3	0,1
Clonazepam solución oral	N03AE01	3	0,1
Fenitoína solución inyectable	N03AB02	3	0,1
Furosemida solución oral fórmula magistral	C03CA01	3	0,1
Inmunoglobulina humana antihepatitis inyectable	J06BB04	3	0,1
Omeprazol polvo para perfusión	A02BC01	3	0,1
Propranolol solución oral fórmula magistral	C07AA05	3	0,1
Sildenafil polvo para suspensión oral	G04BE03	3	0,1
Amicacina solución para perfusión intravenosa	J01GB06	2	0,1
Clindamicina solución inyectable	J01FF01	2	0,1
Fenobarbital solución oral fórmula magistral	N03AA02	2	0,1
Metronidazol solución para perfusión intravenosa	J01XD01	2	0,1
Nevirapina solución oral	J05AG01	2	0,1
Nistatina suspensión oral	D01AA01	2	0,1
Nitrofuril crema tópica	D08AF01	2	0,1
Sulfadiazina de plata crema tópica	D06BA01	2	0,1
Acetazolamida comprimidos	S01EC01	1	0
Sulfato de atropina 0,5% colirio	S01FA01	1	0
Besilato de atracurio ampolla inyectable	M03AC04	1	0
Betametasona crema tópica	D07AC01	1	0
Budesonida suspensión para inhalación	R03BA02	1	0
Captopril solución oral fórmula magistral	C09AA01	1	0
Cefazolina solución inyectable	J01DB04	1	0
Ciprofloxacino solución para perfusión intravenosa	J01MA02	1	0
Clotrimazol crema tópica	D01AC01	1	0
Cloxacilina polvo y disolvente para solución inyectable	J01CF02	1	0
Dexametasona pomada oftálmica	S01BA01	1	0
Diazóxido suspensión oral	C02DA01	1	0

*ATC= código según la Clasificación del fármaco por Sistema Anatómico, Terapéutico, Químico.

**N= número de prescripciones.

***%= porcentaje que representa del total de las prescripciones.

Medicamento	ATC*	N**	%***
Heparina solución inyectable	B01AB01	1	0
Acetato de Hidrocortisona + sulfato de neomicina nasal	S02CA03	1	0
Ibuprofeno jarabe	M01AE01	1	0
Lamivudina solución oral	J05AF05	1	0
Latanoprost colirio en solución	S01EE01	1	0
Naloxona solución inyectable para perfusión	V03AB15	1	0
Piridoxina ampolla intravenosa	A11HA02	1	0
Sulfato de magnesio solución inyectable	B05XA05	1	0
Tobramicina solución para perfusión intravenosa	J01GB01	1	0
Vigabatrina comprimidos	N03AG04	1	0

*ATC= código según la Clasificación del fármaco por Sistema Anatómico, Terapéutico, Químico.

**N= número de prescripciones.

***%= porcentaje que representa del total de las prescripciones.

Anexo 12: Resumen del Uso que se realizó de cada Principio Activo

Principio Activo	Nº de veces utilizado	Posología habitual			Duración media (días)	¿Produjo RAM?	¿Se utilizó FFT?
		Cada	vía	Durante (días)			
Acetazolamida	1	8 H	VO	1	1	NO	SI
Acetato hidrocortisona + sulfato de Neomicina	1	8 H	INH	3	3	NO	NO
Ácido ursodesoxicólico	4	12 H	VO	14	23	NO	SI
Ácido Valpróico / Valproato sódico	5	PC	IV	DU	3,8	NO	SI
Adenosina	3	DU	IV	0	0	NO	SI
Adrenalina	18	PC	IV	0	1,22	NO	SI
Amfotericina b	29	24 H	IV	5	9,76	SI	SI
Amicacina	2	24 H	IV	7 – 8	7,5	NO	SI
Amoxicilina	4	12 H	VO	No Existe	3,25	NO	SI
Ampicilina	85	12 H	IV	8	7,8	SI	SI
Antígeno superficie hepatitis B	184	DU	IM	0	0	NO	SI
Besilato de atracurio	1	DU	IV	0	0	NO	SI
Betametasona	1	8 H	TOP	1	1	NO	SI
Budesonida	1	12 H	INH	57	57	NO	SI
Captopril	1	8 H	VO	5	5	NO	SI
Cefazolina	1	12 H	IV	7	7	SI	SI
Cefotaxima	48	12 H	IV	8	7,79	SI	SI
Ceftazidima	3	12 H	IV	19	15,6	NO	SI
Ciclopégico 0,5 %	82	15 M	OFT	0	0	SI	SI
Ciprofloxacino	1	12 H	IV	11	11	NO	SI
Citrato de cafeína	282	24 H	IV	0	7,9	SI	SI
Clindamicina	2	12 H	IV	9	5	NO	SI
Clonazepam	3	PC	IV	0	1	NO	SI
Clorhidrato de metadona	7	12 H	VO	3-4	4,57	NO	SI
Clotrimazol	1	8 H	TOP	18	18	NO	SI
Cloxacilina	1	8 H	IV	1	1	NO	NO
Colecalciferol-colesterol	49	24 H	VO	6	23,49	SI	SI
Dexametasona	6	12 H	IV	2	2,4	SI	SI
Diazóxido	1	12 H	VO	2	2	NO	SI
Dobutamina	57	PC	IV	0	3,81	SI	SI
Dopamina	77	PC	IV	0	1,6	SI	SI

H= horas; DU= Dosis única; PC= Perfusión continua; VO= Vía oral; IV= Intravenoso; IM= Intramuscular; TOP= Vía tópica; INH= Vía Inhalada; IT: intratraqueal; OFT: oftálmica. No Existe: cada paciente tuvo una duración diferente del tratamiento por lo que no se puede establecer una duración "habitual".

Principio Activo	Nº de veces utilizado	Posología habitual			Duración media (días)	¿Produjo RAM?	¿Se utilizó FFT?
		Cada	vía	Durante (días)			
Espironalactona	7	24 H	VO	2	17,86	NO	SI
Fenilefrina 2,5%	82	15 M	OFT	1	1,01	SI	SI
Fenitoína	3	12 H	IV	No Existe	6,67	NO	NO
Fenobarbital	15	24 H	DU	0	3,73	SI	SI
Fentanilo	75	PC	IV	<1	2,11	SI	SI
Fitomenadiona / vitamina k	71	DU	IM	DU	0	NO	SI
Fluconazol	5	24 H	VO	2	15,2	NO	SI
Fosfomicina	6	6 H	IV	3	5,33	NO	SI
Furosemida	60	DU	IV	DU	0,93	SI	SI
Gentamicina	74	48 H	IV	8	7,28	SI	SI
Gluconato cálcico	17	3 H	VO	6	11,06	NO	SI
Heparina	1	72 H	PERIT ONEAL	19	19	NO	NO
Hidralazina	5	6 H	VO	1	9,6	NO	SI
Hidroclorotiazida	6	12 H	VO	No Existe	21,17	NO	SI
Hidrocloruro de clortetraciclina	69	DU	OFT	0	0	NO	SI
Hidrocloruro de morfina	11	PC	IV	2 – 5	3,82	SI	SI
Hidrocloruro de Ranitidina	17	12 H	IV	8	10,47	NO	SI
Hidrocortisona	5	8 H	IV	2	8,2	SI	SI
Ibuprofeno	77	24 H	IV	2	1,18	SI	SI
Inmunoglobulina humana antihepatitis B	3	DU	IM	DU	0	NO	NO
Insulina	34	PC	IV	<1	0,59	NO	SI
Lamivudina	1	12 H	VO	7	7	NO	SI
Latanoprost	1	12 H	OFT	1	1	NO	SI
Linezolid	13	8 H	IV	13-14	12,15	SI	SI
Meropenem	31	8 H	IV	8	10,23	SI	SI
Metamizol magnésico	17	6 H	IV	1	9,29	SI	SI
Metronidazol	2	12 H	IV	8	4	NO	SI
Micafungina	5	24 H	IV	No Existe	22,6	NO	SI
Midazolam	39	PC	IV	<1	2,56	SI	SI
Mupirocina	5	6 H	TOP	3 – 5	4,8	NO	SI
Naloxona	1	DU	IV	DU	0	NO	NO

H= horas; DU= Dosis única; PC= Perfusión continua; VO= Vía oral; IV= Intravenoso; IM= Intramuscular; TOP= Vía tópica; INH= Vía Inhalada; IT: intratraqueal; OFT: oftálmica. No Existe: cada paciente tuvo una duración diferente del tratamiento por lo que no se puede establecer una duración "habitual".

Principio Activo	Nº de veces utilizado	Posología habitual			Duración media (días)	¿Produjo RAM?	¿Se utilizó FFT?
		Cada	vía	Durante (días)			
Nevirapina	2	DU	VO	DU	0	NO	NO
Nistatina	2	6 H	VO	No Existe	3	NO	NO
Nitrofurantoina	2	6 H	TOP	No Existe	39,5	NO	SI
Noradrenalina	4	PC	IV	3	3	NO	NO
Omeprazol	3	24 H	IV	No Existe	11,67	NO	SI
Palivizumab	4	DU	IM	DU	0	NO	NO
Paracetamol	37	6 H	VO	<1	4,03	SI	SI
Piperacilina + Tazobactam	4	6 H	IV	10	8,75	NO	SI
Piridoxina	1	DU	IV	DU	0	NO	SI
Polivitamínico	66	24 H	VO	3	11,24	SI	SI
Propranolol	3	8 H	VO	1	1,33	SI	SI
Rocuronio	9	DU	IV	DU	0,89	SI	SI
Salbutamol	11	DU	INH	DU	1,91	SI	NO
Sildenafil	3	6 H	VO	No Existe	39	SI	SI
Sulfadiazina de plata	2	9 H	TOP	No Existe	8,3	NO	SI
Sulfametoxazol + Trimetoprima	9	12 H	IV	8	9,89	SI	SI
Sulfato de Atropina	5	DU	IV	0	0,4	NO	SI
Sulfato de Ferroglicina	91	24 H	VO	4	17,58	SI	SI
Sulfato de magnesio	1	12 H	IV	10	10	NO	SI
Surfactante pulmonar porcino	28	DU	IT	DU	0	NO	SI
Teicoplanina	7	24 H	IV	10	9,86	SI	SI
Tobramicina	85	6 H	OFT	1	2,52	NO	SI
Vacuna hexavalente	6	DU	IM	DU	0	NO	NO
Vacuna meningocócica	6	DU	IM	DU	0	NO	NO
Vacuna neumocócica	6	DU	IM	DU	0	NO	NO
Vancomicina	45	18 H	IV	10	8,73	SI	SI
Vigabatrina	1	12 H	VO	2	2	NO	SI
Zidovudina	0	6 H	VO	3	3,5	SI	SI

H= horas; DU= Dosis única; PC= Perfusión continua; VO= Vía oral; IV= Intravenoso; IM= Intramuscular; TOP= Vía tópica; INH= Vía Inhalada; IT: intratraqueal; OFT: oftálmica; No Existe: cada paciente tuvo una duración diferente del tratamiento por lo que no se puede establecer una duración "habitual".

Anexo 13: Motivos que produjeron prescripciones fuera de ficha técnica.

Medicamento	Descripción del Motivo	N
Acetazolamida comprimidos	Presentación no adaptada al paciente neonatal.	1
Ácido ursodesoxicólico solución oral fórmula magistral	Fórmula magistral.	4
Ácido valpróico / Valproato sódico para solución inyectable	Medicamento apto para el paciente pediátrico pero en ficha técnica aparecen excepciones que comprenden al neonato.	5
Adenosina solución inyectable	No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.	3
Adrenalina solución inyectable	Ficha técnica no adaptada al paciente neonatal.	18
	Indicación no recogida en ficha técnica.	13
Amfotericina b liposómica polvo para perfusión	Ficha técnica no adaptada al paciente neonatal.	29
	Dosis no reflejada en ficha técnica.	1
Amicacina solución para perfusión intravenosa	Intervalo no reflejado en ficha técnica.	2
Amoxicilina polvo para suspensión oral	Ficha técnica no adaptada al paciente neonatal.	4
	Indicación no reflejada en ficha técnica.	4
Ampicilina inyectable	Medicamentos aptos para el paciente pediátrico pero en ficha técnica aparecen excepciones que comprenden al neonato.	85
	Intervalo no reflejado en ficha técnica.	85
	Indicación no recogida en ficha técnica.	11
Antígeno superficie hepatitis B suspensión inyectable	Intervalo no reflejado en ficha técnica. "Hijo de madre VHB antes de las 24 h de vida".	1
Besilato de atracurio ampolla inyectable	Medicamentos aptos para el paciente pediátrico pero en ficha técnica aparecen excepciones que comprenden al neonato.	1
Betametasona crema	Contraindicado en neonatología.	1
Budesonida suspensión para inhalación	Medicamentos aptos para el paciente pediátrico pero en ficha técnica aparecen excepciones que comprenden al neonato.	1
Citrato de cafeína solución para perfusión y oral	Indicación no reflejada en ficha técnica.	22
	Dosis no reflejada en ficha técnica.	3
Captopril solución oral fórmula magistral	Fórmula magistral.	1
Cefazolina solución inyectable	No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.	1

N= Número de veces que se prescribió ese medicamento FFT por ese motivo.

Medicamento	Descripción del Motivo	N
Cefotaxima solución inyectable	Intervalo no reflejado en ficha técnica.	13
	Indicación no recogida en ficha técnica.	2
	Vía de administración no permitida en ficha técnica.	1
Ceftazidima solución inyectable	Intervalo no reflejado en ficha técnica.	1
Ciclopégico colirio 0,5% fórmula magistral	Fórmula magistral.	82
Ciprofloxacino solución para perfusión	Indicación no reflejada en ficha técnica.	1
	Ficha técnica no adaptada al paciente neonatal.	1
Clindamicina solución inyectable	Intervalo no reflejado en ficha técnica.	2
Clonazepam solución oral	Contraindicado en neonatología.	3
Clorhidrato de metadona solución oral fórmula magistral	Fórmula magistral.	7
Clotrimazol crema	Ficha técnica no adaptada al paciente pediátrico.	1
Colecalciferol-colesterol solución oleosa	Dosis no reflejada en ficha técnica.	48
	Indicación no reflejada en ficha técnica.	42
Dexametasona pomada oftálmica	Ficha técnica no adaptada al paciente neonatal.	1
	Intervalo no reflejado en ficha técnica.	1
Dexametasona solución inyectable	Indicación no reflejada en ficha técnica.	5
	Ficha técnica no adaptada al paciente neonatal.	5
	Posología no adaptada al paciente pediátrico.	5
Diazóxido suspensión oral	Ficha técnica no adaptada al paciente neonatal.	1
	Intervalo no reflejado en ficha técnica.	1
Dobutamina solución inyectable	Ficha técnica no adaptada al paciente neonatal.	57
Dopamina solución inyectable	No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.	77
Espironalactona solución oral fórmula magistral	Fórmula magistral.	7
Fenilefrina 2,5 % colirio fórmula magistral	Fórmula magistral.	82
Fenobarbital solución inyectable	Ficha técnica no adaptada al paciente neonatal.	13
	Indicación no recogida en ficha técnica.	9
	Dosis no reflejada en ficha técnica.	2
Fenobarbital solución oral fórmula magistral	Fórmula magistral.	2

N= Número de veces que se prescribió ese medicamento FFT por ese motivo.

Medicamento	Descripción del Motivo	N
Fentanilo solución inyectable	Contraindicado en neonatología.	75
Fitomenadiona solución oral/ Solución inyectable	Dosis no reflejada en ficha técnica.	36
	Indicación no recogida en ficha técnica.	1
Fluconazol solución para perfusión	Intervalo no reflejado en ficha técnica.	5
	No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.	5
	Dosis no reflejada en ficha técnica.	3
Fosfomicina solución intravenosa	Ficha técnica no adaptada al paciente neonatal.	6
	Intervalo no reflejado en ficha técnica.	4
Furosemida solución inyectable	Contraindicado en neonatología.	57
	Indicación no reflejada en ficha técnica.	7
	Dosis no reflejada en ficha técnica.	4
Furosemida solución oral fórmula magistral	Fórmula magistral.	3
Gentamicina solución intravenosa	Intervalo no reflejado en ficha técnica.	55
	Indicación no recogida en ficha técnica.	10
	Dosis no reflejada en ficha técnica.	7
Gluconato cálcico solución inyectable	Ficha técnica no adaptada al paciente neonatal.	17
	Vía de administración no permitida en ficha técnica.	15
	Indicación no reflejada en ficha técnica.	13
Hidralazina comprimidos	Contraindicado en neonatología.	5
Hidroclorotiazida solución oral fórmula magistral	Fórmula magistral.	6
Hidrocloruro de clortetraciclina pomada oftálmica	No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.	69
	Indicación no reflejada en ficha técnica.	69
	Posología no reflejada en ficha técnica.	69
Hidrocloruro de morfina solución inyectable	Dosis no reflejada en ficha técnica.	5
	Indicación no recogida en ficha técnica.	3
	Intervalo no reflejado en ficha técnica.	1
Hidrocloruro de ranitidina ampolla intravenosa	Medicamento apto para el paciente pediátrico pero en ficha técnica aparecen excepciones que comprenden al neonato.	17
Hidrocortisona solución inyectable	Ficha técnica no adaptada al paciente neonatal.	5
Ibuprofeno jarabe	Medicamento apto para el paciente pediátrico pero en ficha técnica aparecen excepciones que comprenden al neonato.	1
Insulina solución inyectable	No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.	34
Lamivudina solución oral	Indicación no reflejada en ficha técnica.	1
	No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.	1

N= Número de veces que se prescribió ese medicamento FFT por ese motivo.

Medicamento	Descripción del Motivo	N
Latanoprost colirio en solución	No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.	1
	Intervalo no reflejado en ficha técnica.	1
Linezolid solución para perfusión	No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.	13
	Intervalo no reflejado en ficha técnica.	4
	Dosis no reflejada en ficha técnica.	2
Meropenem polvo para solución inyectable	No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.	31
	Intervalo no reflejado en ficha técnica.	12
	Dosis no reflejada en ficha técnica.	1
Metamizol magnésico solución inyectable	Contraindicado en neonatología.	17
Metronidazol solución para perfusión	Ficha técnica no adaptada al paciente neonatal.	2
Micafungina solución para perfusión	Dosis no reflejada en ficha técnica.	4
Midazolam solución inyectable	Dosis no reflejada en ficha técnica.	3
Mupirocina pomada	Ficha técnica no adaptada al paciente neonatal.	5
	Intervalo no reflejado en ficha técnica.	4
	Indicación no recogida en ficha técnica.	1
Nitrofurazol crema	No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.	2
	Posología no descrita para niños.	2
Omeprazol polvo para perfusión	No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.	3
Paracetamol solución oral	Medicamento apto para el paciente pediátrico pero en ficha técnica aparecen excepciones que comprenden al neonato.	23
	Indicación no reflejada en ficha técnica.	4
Paracetamol solución para perfusión	Medicamento apto para el paciente pediátrico pero en ficha técnica aparecen excepciones que comprenden al neonato.	14
Piperacilina + Tazobactam solución inyectable	Contraindicado en neonatología.	4
	No posología establecida para menores de 2 años.	4
Piridoxina ampolla intravenosa	Contraindicado en neonatología.	1
Polivitamínico jarabe	Ficha técnica no adaptada al paciente neonatal.	63
	Dosis no reflejada en ficha técnica.	51
	Intervalo no reflejado en ficha técnica.	22
Propranolol solución oral fórmula magistral	Fórmula magistral.	3

N= Número de veces que se prescribió ese medicamento FFT por ese motivo.

Medicamento	Descripción del Motivo	N
Rocuronio solución inyectable	No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.	9
Sildenafil polvo para suspensión oral	Contraindicado en neonatología.	3
	Indicación no reflejada en ficha técnica.	3
	Posología no adaptada al paciente pediátrico.	3
Sulfadiazina de plata crema	Contraindicado en neonatología.	2
Sulfametoxazol + trimetoprima solución inyectable	Contraindicado en neonatología.	9
	Intervalo no reflejado en ficha técnica.	2
	Dosis no reflejada en ficha técnica.	1
Sulfato de atropina colirio	Ficha técnica no adaptada al paciente neonatal.	1
	Indicación no reflejada en ficha técnica.	1
Sulfato de Atropina solución inyectable	Ficha técnica no adaptada al paciente neonatal.	4
	Indicación no reflejada en ficha técnica.	1
Sulfato de Ferroglicina gotas	Indicación no recogida en ficha técnica.	58
	Dosis no reflejada en ficha técnica.	3
Sulfato de magnesio solución inyectable	Ficha técnica no adaptada al paciente neonatal.	1
	Indicación no reflejada en ficha técnica.	1
Surfactante pulmonar porcino	Dosis no reflejada en ficha técnica.	1
Teicoplanina solución inyectable	Intervalo no reflejado en ficha técnica.	2
	Dosis no reflejada en ficha técnica.	2
Tobramicina colirio	Medicamento apto para el paciente pediátrico pero en ficha técnica aparecen excepciones que comprenden al neonato.	84
	Intervalo no reflejado en ficha técnica.	84
	Dosis no reflejada en ficha técnica.	83
	Indicación no reflejada en ficha técnica.	65
Tobramicina solución para perfusión intravenosa	Intervalo no reflejado en ficha técnica.	1
Vancomicina solución inyectable	Intervalo no reflejado en ficha técnica.	31
Vigabatrina comprimidos	Ficha técnica no adaptada al paciente neonatal.	1
	Posología no reflejada en ficha técnica.	1
Zidovudina solución oral	Dosis no reflejada en ficha técnica.	1

N= Número de veces que se prescribió ese medicamento FFT por ese motivo.